

# **Synthese nichtracemischer 1,2-N-O-Heterocyclen und Studien zu ihrer Eignung als Auxiliare in der asymmetrischen Aldoladdition**

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte  
Dissertation

vorgelegt von

Dipl. Chem. Thomas Hirn  
aus Wiesloch

Berichterstatter:

Prof. Dr. M. Reggelin

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. B. Schmidt

Tag der Einreichung:

08.05.2007

Tag der mündlichen Prüfung:

09.07.2007

Darmstadt 2007



Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Reggelin am Fachbereich Chemie und Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (November 1999-Oktober 2000) und am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt (seit November 2000) angefertigt.

### **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. M. Reggelin für die Überlassung des Themas und die hervorragenden Arbeitsmöglichkeiten, für zahlreiche Diskussionen, Anregungen und Hilfestellungen bei der Planung der Synthesen und viele Erfahrungen auch außerhalb des Labors.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Arbeitsklima, die kollegiale Zusammenarbeit und viele schöne Stunden nach Feierabend.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilungen in Mainz unter der Leitung von Herrn Dr. H. Kolshorn sowie in Darmstadt unter der Leitung von Herrn Dr. S. Braun sowie Herrn PD Dr. R. Meusinger danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

Ich danke Frau S. Foro (TU Darmstadt) für die Durchführung etlicher Kristallstrukturanalysen und Elementaranalysen sowie Herrn Dr. P. Müller (MIT Cambridge) für die heikle Kristallstrukturanalyse von Verbindung 258. Der Massenspektrometrischen Abteilung unter Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Veith danke ich für die Aufnahme der Massenspektren und Frau K. Jungk für die Aufnahme der IR-Spektren.

Mein Dank gilt auch den zahlreichen Studenten, die ich betreuen durfte und die mir durch ihre Synthesen nicht selten Grundchemikalien zur Verfügung stellten.

Besonderern Dank spreche ich meiner Familie für deren Wohlwollen und Unterstützung aus.



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
1.1	Zielsetzung	5
<b>2</b>	<b>Kenntnisstand</b>	<b>6</b>
2.1	Darstellung von Isoxazolidinen durch 1,3-dipolare Cycloadditionen	7
2.2	Darstellung von Isoxazolidinen mittels intramolekularer elektrophiler Addition	21
2.3	Darstellung von Isoxazolidinen durch nucleophile Substitution	23
2.4	Aldoladditionen	28
<b>3</b>	<b>Studien zur Synthese nichtracemischer 1,2-O-N-Heterocyclen</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Darstellung neuer Isoxazolidine</b>	<b>32</b>
3.1.1	Synthesepplan und Darstellung der Ausgangsverbindung	32
3.1.2	Asymmetrische Epoxidierung von <i>N</i> -(4-Methyl-3-pentenyl-oxo)-phthalimid	34
3.1.3	Cyclisierungsreaktion und Freisetzung des Isoxazolidins	40
3.1.4	Maskierung des Seitenkettensauerstoffs	43
3.1.5	Desoxygenierungsversuche zum 3-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin	45
3.1.6	Anellierte Isoxazolidine	53
<b>3.2</b>	<b>Synthese neuer 1,2-Oxazinane</b>	<b>56</b>
3.2.1	Synthesepplan und Darstellung der Ausgangsverbindung	56
3.2.2	Epoxidierung und Cyclisierungsreaktion	59
3.2.3	Synthese der <i>N</i> -Propionyloxazinane	65
<b>3.3</b>	<b>Synthese eines 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptans</b>	<b>67</b>
3.3.1	Syntheseversuche mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition	69
3.3.2	Synthese mittels Nitroso- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	75

<b>4</b>	<b>Aldolreaktionen</b>	<b>80</b>
<b>4.1</b>	<b><i>N</i>-Propionyl-3<i>S</i>-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin</b>	<b>80</b>
4.1.1	Versuche zur Aldolreaktion mit <i>N</i> -Propionyl-3 <i>S</i> -(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin	80
4.1.2	Reetablierung der Aldehydgruppe und Bestimmung der absoluten Konfiguration am Isoxazolidin	84
<b>4.2</b>	<b><i>N</i>-Propionyl-3<i>S</i>-(1-methyl-ethyl)-isoxazolidin</b>	<b>89</b>
<b>4.3</b>	<b><i>N</i>-Propionyl-3<i>S</i>-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin</b>	<b>92</b>
<b>4.4</b>	<b>Bicyclische Isoxazolidine</b>	<b>93</b>
<b>4.5</b>	<b><i>N</i>-Propionyl-1,2-oxazinane</b>	<b>95</b>
<b>4.6</b>	<b><i>N</i>-Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan</b>	<b>100</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>102</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>113</b>
<b>6.1</b>	<b>Allgemeine Arbeitsbedingungen</b>	<b>113</b>
<b>6.2</b>	<b>Versuche zur Darstellung von Isoxazolidinen</b>	<b>115</b>
6.2.1	<i>Versuche zu Kapitel 3.1.1</i>	115
6.2.1.1	5-Chlorpentan-2-on (157)	115
6.2.1.2	Methylcyclopropylketon (158)	116
6.2.1.3	Dimethylcyclopropylcarbinol (159)	117
6.2.1.4	5-Brom-2-methyl-pent-2-en (160)	117
6.2.1.5	<i>N</i> -(4-Methyl-pent-3-enyloxy)-phthalimid (155)	118
6.2.2	<i>Versuche zu Kapitel 3.1.2</i>	120
6.2.2.1	1,2;4,5-Di- <i>O</i> -isopropyliden- $\beta$ - <i>D</i> -fructopyranose (163)	120
6.2.2.2	1,2;4,5-Di- <i>O</i> -isopropyliden- <i>D</i> -erythro-2,3-hexodiulo-2,6-pyranose (161)	121
6.2.2.3	<i>N</i> -(3 <i>R</i> ,4-Epoxy-4-methyl-pentyloxy)-phthalimid (154)	122
6.2.3	<i>Versuche zu Kapitel 3.1.3</i>	124
6.2.3.1	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3 <i>S</i> -(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (153)	124
6.2.3.2	3 <i>S</i> -(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidiniumchlorid (171)	125

6.2.3.3	3S-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (173)	126
6.2.4	<i>Versuche zu Kapitel 3.1.4</i>	127
6.2.4.1	<i>N</i> -Propionyl-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (174)	127
6.2.4.2	<i>N</i> -Propionyl-3S-[1-(trimethyl-silyloxy)-1-methyl-ethyl]-isoxazolidin (175)	129
6.2.4.3	<i>N</i> -Propionyl-3S-[1-( <i>t</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-ethyl]-isoxazolidin (176)	130
6.2.4.4	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (178)	131
6.2.4.5	Darstellung von 3S-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidinium-chlorid (179)	132
6.2.4.6	<i>N</i> -Propionyl-3S-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (180)	133
6.2.5	<i>Versuche zu Kapitel 3.1.5</i>	135
6.2.5.1	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-thiocarbaminsäure- <i>p</i> -tolylester (190)	135
6.2.5.2	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-[1-methyl-1-(2,2,2-trifluor-acetoxy)-ethyl]-isoxazolidin (191)	136
6.2.5.3	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-Brom-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (192)	137
6.2.5.4	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (193)	138
6.2.5.5	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3-isopropyliden-isoxazolidin (194)	140
6.2.5.6	3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (195)	141
6.2.5.7	<i>N</i> -Propionyl-3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (307)	141
6.2.5.8	3S-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin (151)	142
6.2.5.9	<i>N</i> -Propionyl-3S-(1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (196)	143
6.2.6	<i>Versuche zu Kapitel 3.1.6</i>	144
6.2.6.1	Darstellung von (+)-(S)-Valinol (198)	144
6.2.6.2	Darstellung von (-)-(S)- <i>N</i> -Tosylvalinol (199)	146
6.2.6.3	Darstellung von 8-Isopropyl-4,4-dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (308)	146
6.2.6.4	Darstellung von 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan (203)	147
6.2.6.5	Darstellung von 8-Isopropyl-4,4-dimethyl-2-propionyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (149)	149

6.2.6.6	Darstellung von 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-2-propionyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan (197)	150
<b>6.3</b>	<b>Versuche zur Darstellung von Oxazinanen</b>	<b>152</b>
6.3.1	<i>Versuche zu Kapitel 3.2.1</i>	152
6.3.1.1	Darstellung von 4-Brom-2-methyl-but-2-en (216)	152
6.3.1.2	Darstellung von 3-Methyl-but-2-enyl-malonsäuredimethylester (217)	152
6.3.1.3	Darstellung von 5-Methyl-hex-4-ensäuremethylester (218)	153
6.3.1.4	Darstellung von 5-Methyl-hex-4-enol (209)	154
6.3.1.5	Darstellung von 6-Brom-2-methyl-hex-2-en (207)	155
6.3.1.6	Darstellung von 5-Methyl-hex-4-enylmethansulfonat (208)	156
6.3.1.7	Darstellung von <i>N</i> -(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid (206)	156
6.3.2	<i>Versuche zu Kapitel 3.2.2</i>	158
6.3.2.1	<i>N</i> -(4,5-Epoxy-5-methyl-hexyloxy)-phthalimid (205)	158
6.3.2.2	<i>N</i> -(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (219)	159
6.3.2.3	2-Methoxycarbonyl-benzoesäure- <i>t</i> -butylamid (220)	160
6.3.2.4	3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (222)	161
6.3.3	<i>Versuche zu Kapitel 3.2.3</i>	162
6.3.3.1	<i>N</i> -Propionyl-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (223)	162
6.3.3.2	3-(1- <i>O</i> -Propionyl-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (224)	163
6.3.3.3	<i>N</i> -Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (225)	164
6.3.3.4	<i>N</i> -iso-Butyryl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (226)	165
<b>6.4</b>	<b>Versuche zur Darstellung von 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptanen</b>	<b>166</b>
6.4.1	<i>Versuche zu Kapitel 3.3.1</i>	166
6.4.1.1	Darstellung von 4-Pentenol (235)	166
6.4.1.2	1-Brom-2,3-dimethyl-2-buten (242)	168
6.4.1.3	2,3-Dimethyl-but-2-enyl-malonsäuredimethylester (243)	168
6.4.1.4	4,5-Dimethyl-hex-4-ensäuremethylester (244)	169
6.4.1.5	4,5-Dimethyl-hex-4-en-1-ol (245)	170
6.4.1.6	Darstellung von <i>Dess-Martin</i> -Periodinan (309)	170
6.4.1.7	Darstellung von 4-Pental (239)	171
6.4.1.8	Darstellung von 4-Pentaloxim (240)	172



6.4.1.9	Darstellung von 2,3-Dimethylbut-3-en-1-ol (247)	173
6.4.1.10	Darstellung von 4,5-Dimethyl-hex-4-enal (246)	174
6.4.1.11	Darstellung von 4,5-Dimethyl-hex-4-enaloxim (250)	176
6.4.2	<i>Versuche zu Kapitel 3.3.2</i>	177
6.4.2.1	Darstellung von Benzyltrimethylammoniumperiodat (255)	177
6.4.2.2	Darstellung von Kaliumazodicarboxylat (259)	177
6.4.2.3	Darstellung von 3,5-Dinitrobenzohydroxamsäure (254)	178
6.4.2.4	Darstellung von <i>N</i> -(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]-hept-5-en (257)	178
6.4.2.5	Darstellung von <i>N</i> -(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]-heptan (258)	180
6.4.2.6	Darstellung von 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan-hydrochlorid (262)	181
6.4.2.7	Darstellung von <i>N</i> -Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan (263)	182
<b>6.5</b>	<b>Aldolreaktionen</b>	<b>183</b>
6.5.1	<i>Versuche zu Kapitel 4.1</i>	183
6.5.1.1	Darstellung von Tricyclopentylboran (311)	183
6.5.1.2	Darstellung von Dicyclopentylboryltrifluormethansulfonat (273)	183
6.5.1.3	Darstellung von <i>N</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (265)	184
6.5.1.4	<i>N</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (264)	185
6.5.1.5	Darstellung von <i>N</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> -3- <i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (267)	187
6.5.1.6	Darstellung von <i>N</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> -3- <i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (266)	188
6.5.1.7	3 <i>S</i> -(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (269)	190
6.5.1.8	3 <i>S</i> ,2 <i>S</i> -3- <i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methylpropanal (268)	191
6.5.1.9	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> -1-Phenyl-2-methylpropan-1,3-diol (272)	191
6.5.2	<i>Versuche zu Kapitel 4.2</i>	193
6.5.2.1	Darstellung von <i>N</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-methyl-ethyl)isoxazolidin (275)	193
6.5.2.2	<i>N</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-methyl-ethyl)isoxazolidin (274)	194
6.5.3	<i>Versuche zu Kapitel 4.3</i>	195

6.5.3.1	Darstellung von <i>N</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (277)	195
6.5.3.2	<i>N</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3 <i>S</i> -(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (278)	197
6.5.4	<i>Versuche zu Kapitel 4.4</i>	198
6.5.4.1	Darstellung von 2-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-8-isopropyl-4,4-dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diaza-bicyclo[3.3.0]oktan (279)	198
6.5.4.2	Darstellung von 2-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-9-isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diaza-bicyclo[3.4.0]nonan (280)	199
6.5.5	<i>Versuche zu Kapitel 4.5</i>	200
6.5.5.1	Darstellung von <i>N</i> -[1 <i>S</i> -(1-Methyliden-ethyl)-4-hydroxy-butyl]- <i>O</i> -methyl-propanhydroxamsäure (287)	200
6.5.5.2	3-(1-Methyliden-ethyl)-1,2-oxazinan (286)	202
6.5.5.3	Darstellung von <i>N</i> -(2,3- <i>syn</i> -3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinanen (285/297)	202

## **7 Röntgenstrukturdaten 205**

<b>7.1</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 153</b>	<b>205</b>
7.1.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	205
7.1.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	206
7.1.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	206
7.1.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).	207
7.1.5	Torsionswinkel [ $^\circ$ ]	207
<b>7.2</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 264</b>	<b>208</b>
7.2.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	208
7.2.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	209
7.2.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	210
7.2.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).	210
7.2.5	Torsionswinkel [ $^\circ$ ]	211

<b>7.3</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 274</b>	<b>211</b>
7.3.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	212
7.3.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	213
7.3.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	216
7.3.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).	217
7.3.5	Torsionswinkel [ $^\circ$ ]	218
7.3.6	Wasserstoff-Brücken-Bindungen D-H...A [ $\text{\AA}$ und $^\circ$ ]	219
<b>7.4</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 193</b>	<b>219</b>
7.4.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	220
7.4.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	220
7.4.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	221
7.4.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).	221
7.4.5	Torsionswinkel [ $^\circ$ ]	222
<b>7.5</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 197</b>	<b>222</b>
7.5.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	222
7.5.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	223
7.5.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	225
7.5.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).	225
7.5.5	Torsionswinkel [ $^\circ$ ]	226
<b>7.6</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 219</b>	<b>226</b>
7.6.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	227
7.6.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	227
7.6.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	228
7.6.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).	229
7.6.5	Torsionswinkel [ $^\circ$ ]	229
7.6.6	Wasserstoff-Brücken-Bindungen D-H...A [ $\text{\AA}$ und $^\circ$ ]	229
<b>7.7</b>	<b>Daten der Röntgenstrukturanalyse von 258</b>	<b>230</b>
7.7.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	230
7.7.2	Bindungslängen und Bindungswinkel	231
7.7.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]	231

---

7.7.4	Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $A^2 \times 10^3$ ).	232
-------	--	-----

<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>233</b>
----------	---------------	------------

8.1	Literatur	233
-----	-----------	-----

---

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Polyketide als proteolyseresistente Mimikry eines Peptids.	1
Abbildung 1.2:	Struktur chiraler Isoxazolidine und Oxazinane.	4
Abbildung 2.1:	FMO-WW: Nitron und e <sup>-</sup> -armes (A) / e <sup>-</sup> -reiches (B) Alken.	8
Abbildung 2.2:	Einfluss von Lewissäuren auf die HOMO-LUMO-WW.	12
Abbildung 2.3:	Übergangszustand der Aldolreaktion mit einem Z-Enolat.	29
Abbildung 3.1:	Retrosynthese von 3-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin.	32
Abbildung 3.2:	Zersetzungsprodukt bei der Epoxidierung.	37
Abbildung 3.3:	Shift-Experimente zur Bestimmung des <i>ee</i> von 154.	39
Abbildung 3.4:	Kristallstruktur des Isoxazolidins 153.	40
Abbildung 3.5:	Kristallstruktur des Alkens 193.	51
Abbildung 3.6:	Anellierte Isoxazolidine.	54
Abbildung 3.7:	Kristallstruktur der Verbindung 197.	55
Abbildung 3.8:	Kristallstruktur des Oxazinans 219.	63
Abbildung 3.9:	Nebenprodukte bei der Synthese der <i>N</i> -Propionyloxazinane.	66
Abbildung 3.10:	Produkte der Nitroso- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion.	67
Abbildung 3.11:	Kristallstruktur des überbrückten Bicyclus' 258.	78
Abbildung 4.1:	TBDMS-geschützte Aldolprodukte.	85
Abbildung 4.2:	Kristallstruktur des Aldolproduktes 264.	88
Abbildung 4.3:	Kristallstruktur des Aldolprodukts 274.	91
Abbildung 5.1:	Für Tests in Aldoladditionen bereitgestellte Verbindungen.	107

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1:	Reaktionsbedingungen zur <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> -induzierten Cyclisierung.	62
Tabelle 3.2:	Cyclisierungsversuche zum 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	70
Tabelle 3.3:	Versuche zur Darstellung von 251 mit verschiedenen Lewis-säuren.	73
Tabelle 3.4:	Cyclisierungsversuche mit verschiedenen LS und Acylierungsmitteln.	74
Tabelle 3.5:	Cyclisierungsversuche in der Mikrowelle.	74
Tabelle 3.6:	Reduktionsversuche mit Diimin aus Hydrazin.	77
Tabelle 4.1:	Versuche zur Aldoladdition mit Borenolaten aus 180.	81
Tabelle 4.2:	Versuche zur Aldoladdition mit Enolaten aus 180	83
Tabelle 4.3:	Versuche zur Aldoladdition mit Borenolaten aus 196.	89
Tabelle 4.4:	Aldoladdition mit Titanenolaten aus 196.	91
Tabelle 4.5:	Vergleich der Aldoladdition mit Enolaten aus 180 und 174.	92
Tabelle 4.6:	Aldoladdition mit Enolaten aus 225.	99
Tabelle 4.7:	Versuchte Aldoladdition mit Enolaten aus 263.	100
Tabelle 5.1:	Selektivitäten bei der Aldoladdition.	110

---

## Schemaverzeichnis

Schema 1.1:	Geplante iterative Aldoladdition am polymeren Träger.	2
Schema 1.2:	Nucleophiler Angriff an <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl-amiden.	3
Schema 2.1:	Methoden zur Darstellung von Isoxazolidinen.	6
Schema 2.2:	Mögliche Isomere bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition.	8
Schema 2.3:	HOMO-LUMO-WW und Regioselektivität bei der 1,3-DC.	9
Schema 2.4:	Diastereoselektive Synthese mit stereogenem Zentrum am Alken.	10
Schema 2.5:	Diastereoselektive Synthese mit stereogenem Zentrum am Nitron.	11
Schema 2.6:	Auxiliargesteuerte, Lewissäure-katalysierte asymmetrische 1,3-DC.	13
Schema 2.7:	Ligandgesteuerte, Lewissäure-katalysierte asymmetrische 1,3-DC.	13
Schema 2.8:	Organokatalyse bei der 1,3-DC.	14
Schema 2.9:	Erzeugung von Nitronen.	15
Schema 2.10:	Weitere Methoden zur Erzeugung von Nitronen.	15
Schema 2.11:	Isoxazolidinsynthese nach Vasella.	16
Schema 2.12:	Isoxazolidinsynthese nach Mzengeza.	17
Schema 2.13:	Synthese von Benzopyranoisoxazolidinen.	17
Schema 2.14:	Zn-katalysierte Cycloaddition zu einem <i>N</i> -H-Isoxazolidin.	18
Schema 2.15:	Stereochemie der Zn-katalysierten Cycloaddition.	19
Schema 2.16:	Isoxazolidinsynthese nach Sharma.	20
Schema 2.17:	Cyclisierung von <i>O</i> -Homoallyl-hydroxylaminen.	21
Schema 2.18:	Cyclisierung von <i>N</i> -Homoallyl-hydroxylaminen.	22
Schema 2.19:	Sauer induzierte Cyclisierung von <i>N</i> -Homoallyl-hydroxylaminen	23
Schema 2.20:	Darstellung von Isoxazolidin.	24
Schema 2.21:	Darstellung von <i>N</i> -Alkyloxycarbonylisoxazolidinen.	24

---

Schema 2.22: Synthese von regioisomeren Isopropylisoxazolidinen.	25
Schema 2.23: Isoxazolidine aus <i>O</i> -substituierten <i>N</i> -Hydroxyphthalimiden.	26
Schema 2.24: Reaktion von <i>N</i> -(2,3-Epoxypropyloxy)-phthalimid.	26
Schema 2.25: Reaktion von <i>N</i> -(3,4-Epoxybutyloxy)-phthalimid.	27
Schema 2.26: <i>Evans'</i> Aldoladdition.	28
Schema 2.27: Wechsel zwischen <i>syn</i> -Produkten durch Änderung der Reaktionsbedingungen.	29
Schema 2.28: Auxiliar für die <i>anti</i> -selektive Aldoladdition.	30
Schema 2.29: Aldoladdition mit Isoxazolidin-Auxiliar.	30
Schema 3.1: Darstellung von <i>N</i> -(4-Methyl-3-pentenyl-oxo)-phthalimid.	33
Schema 3.2: Synthese des chiralen Dioxiranvorläufers nach <i>Shi</i> . <sup>[62]</sup>	34
Schema 3.3: Dioxiranbildung zur asymmetrischen Epoxidierung.	35
Schema 3.4: Asymmetrische Epoxidierung mit chiralem Dioxiran.	36
Schema 3.5: Bestimmung der Absolutkonfiguration am Oxiran 154.	39
Schema 3.6: Cyclisierung zum Isoxazolidin 153.	40
Schema 3.7: Saure Hydrolyse des Phthalisoxazolidids.	41
Schema 3.8: Nucleophile Abspaltung des Isoxazolidins.	42
Schema 3.9: Cyclisierende Abspaltung mit Hydrazin.	42
Schema 3.10: Schutz des Seitenkettensauerstoffs mit Trialkylsilylgruppen.	43
Schema 3.11: Versuchte Darstellung von <i>O</i> -TBDMS-153.	44
Schema 3.12: Methylierung des Seitenkettensauerstoffs im Phthalsäurederivat 153.	44
Schema 3.13: Synthese von <i>N</i> -Propionyl-3-[(1-methoxy-1-methyl)-ethyl]-isoxazolidin (180).	45
Schema 3.14: Ionische Desoxygenierung mit Silanen.	46
Schema 3.15: Geringe Ausbeute bei Bildung des Xanthogenats 182.	47
Schema 3.16: Versuchte Umsetzung mit Thiocarbonyldiimidazol.	48
Schema 3.17: Versuchte Umsetzung mit Chlorameisensäureester.	49
Schema 3.18: Desoxygenierungsversuch über das Trifluoracetat 191.	50



---

Schema 3.19: Reaktion des Alkohols 153 mit $\text{PBr}_3$ .	50
Schema 3.20: Eliminierung mit $\text{POCl}_3$ .	51
Schema 3.21: Bildung von 3 <i>S</i> -(Methyl-ethyl)-isoxazolidin.	52
Schema 3.22: Darstellung von <i>N</i> -Propionyl-3 <i>S</i> -(methyl-ethyl)-isoxazolidin.	53
Schema 3.23: Synthese von 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan.	54
Schema 3.24: Retrosynthese für den 1,2-Oxazinan-Ring.	56
Schema 3.25: Darstellung von 5-Methyl-hex-4-en-1-ol (209) aus Valerolacton.	57
Schema 3.26: Haloformreaktion auf dem Weg zu Alkohol 209.	57
Schema 3.27: Leistungsfähige Synthesen von 5-Methyl-hex-4-en-1-ol (209).	58
Schema 3.28: Synthese von <i>N</i> -(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid.	59
Schema 3.29: Epoxidierung von <i>N</i> -(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid.	60
Schema 3.30: <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> -induzierte Cyclisierung zu 1,2-Oxazinan 219.	62
Schema 3.31: Ablauf der <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> -induzierten Cyclisierung; Nebenprodukt der Reaktion.	63
Schema 3.32: Reaktion von Hydrazin mit <i>N</i> -(4,5-Epoxy-5-methyl-hexyloxy)-phthalimid.	65
Schema 3.33: Synthese der Propionamide 223 und 225.	65
Schema 3.34: Synthesemöglichkeiten für 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	67
Schema 3.35: 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptane durch 1,3-DC.	68
Schema 3.36: Darstellung von Pentenol.	69
Schema 3.37: Pentenaloxim aus Pentenol.	69
Schema 3.38: Geplante Bildung von 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	70
Schema 3.39: Synthese von 4,5-Dimethylhex-4-enal über Malonester 243.	71
Schema 3.40: 4,5-Dimethylhex-4-enal durch <i>Claisen</i> -Umlagerung.	71
Schema 3.41: Versuchte Darstellung von 1,7,7-Trimethyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	72
Schema 3.42: Suche nach Cyclisierungsbedingungen für 4,5-Dimethyl-hex-4-enaloxim.	73

---

Schema 3.43: Aufbau des überbrückten Bicyclus' durch Nitroso-Diels-Alder-Reaktion.	75
Schema 3.44: Reduktion zum 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	76
Schema 3.45: Erzeugung von Diimin aus Kaliumazodicarboxylat.	77
Schema 3.46: Darstellung von <i>N</i> -Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	78
Schema 4.1: Geplante Aldoladdition mit Borenolaten aus 180.	81
Schema 4.2: Aldoladditionen nach Enolisierung von 180 mit LDA.	83
Schema 4.3: Reduktion eines Aldolprodukts mit DIBAH.	86
Schema 4.4: Überprüfung der stereochemischen Integrität des Isoxazolidins 269.	86
Schema 4.5: Bildung von 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidinium-hexafluoroantimonat.	87
Schema 4.6: Bildung des <i>R</i> -Phenethylurethans 271.	87
Schema 4.7: Bestimmung der absoluten Konfiguration am Isoxazolidin.	88
Schema 4.8: Versuchte Aldoladdition mit Borenolaten aus 196.	89
Schema 4.9: Aldoladditionen mit Titanenolaten von 196.	91
Schema 4.10: Aldoladdition nach Enolisierung von 174 mit LDA.	92
Schema 4.11: Aldoladdition mit bicyclischem Isoxazolidin 149.	93
Schema 4.12: Aldoladdition mit bicyclischem Isoxazolidin 197.	94
Schema 4.13: Keine nucleophile Substitution an tertiären Halogeniden 282.	95
Schema 4.14: Versuchte Aldoladdition mit Borenolat aus Propionyloxazinan 225.	96
Schema 4.15: Zersetzung des <i>N</i> -Propionyloxazinans bei der borvermittelten Aldolreaktion.	96
Schema 4.16: Nicht beobachteter Zersetzungsweg an 289.	97
Schema 4.17: Massenspektrometrie mit Hydroxamsäureester 287.	98
Schema 4.18: Aldoladdition mit Oxazinan-Auxiliar.	99
Schema 4.19: Versuchte Aldoladdition mit Enolaten aus <i>N</i> -Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan.	100

---

Schema 5.1:	Potentielle Verkürzung der Reaktionssequenz bei der iterativen Aldoladdition.	102
Schema 5.2:	Synthese neuer Isoxazolidine durch intramolekulare Oxiranöffnung.	103
Schema 5.3:	Synthetisierte <i>N</i> -Propionylisoxazolidine.	104
Schema 5.4:	Synthese neuer 1,2-Oxazinane durch intramolekulare Oxiranöffnung.	105
Schema 5.5:	Synthese des Oxazinan-basierten Propionamids.	106
Schema 5.6:	Suche nach Cyclisierungsbedingungen für Alkenaloxime.	106
Schema 5.7:	Darstellung des überbrückten Isoxazolidids 263.	107
Schema 5.8:	Teilweise Zersetzung unter den Bedingungen der Bor-Aldoreaktion.	108
Schema 5.9:	Erfolgreiche Bor-Aldoladdition mit 149.	108
Schema 5.10:	Erfolgreiche Bor-Aldoladdition mit 197.	109
Schema 5.11:	Isoliertes Zersetzungsprodukt aus 1,2-Oxazinan.	109
Schema 5.12:	Aldoladditionen mit Li- und Ti-Enolaten.	110
Schema 5.13:	Reetablierung der Aldehyd-Funktion und Bestimmung der Absolutkonfiguration.	111

---

## Abkürzungen und Akronyme

abs.	absolutiertes
Ac	Acetyl
Äq.	Moläquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOC	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
br.	breit
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
H	<i>n</i> -Hexan
cHex	Cyclohexyl
1,3-DC	1,3-dipolare Cycloaddition
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Diethylether
EDG	elektronenschiebende Gruppe
EDTA	Ethylendiamin-tetraessigsäure
EE	Essigsäureethylester
<i>ent</i>	enantiomer
Et	Ethyl
EWG	elektronenziehende Gruppe
FMO	Frontier molecular orbital
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
hfc	(Hepafluoropropyl-hydroxymethylen)-camphorat

---

HOMO	Highest occupied molecular orbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
LS	Lewissäuren
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MCPBA	m-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl- <i>t</i> -butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PhFl	9-Phenylfluoren-9-yl
Py	Pyridin
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tertiär</i> -Butyl-dimethyl-silyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin

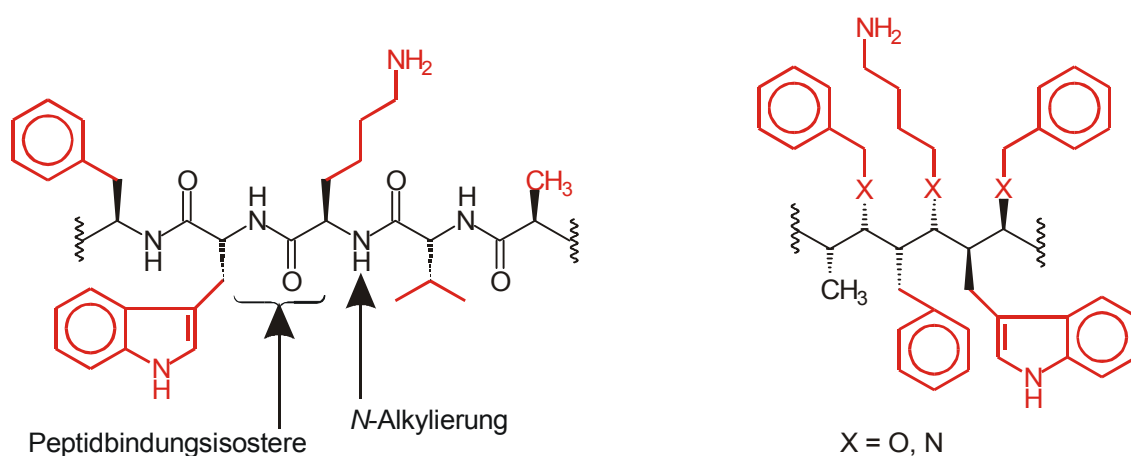
---

TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
wss.	wässrige
WW	Wechselwirkung

# 1 Einleitung und Problemstellung

Lebende Organismen produzieren eine Vielzahl peptidischer Effektoren, die durch Wechselwirkung mit bestimmten Rezeptoren zur Steuerung vitaler Funktionen beitragen. Eine wichtige, funktionsbestimmende Eigenschaft dieser Peptide ist dabei die Präsentation von Seitenketten und funktionellen Gruppen in korrekter räumlicher Orientierung. Da aufgrund des proteolytischen Abbaus von Peptiden keine orale Verfügbarkeit bei deren Verwendung als Pharmaka besteht, werden seit langem Versuche unternommen, diesen pharmakokinetischen Nachteil zu umgehen.

Peptidbindungsisostere und Produkte der *N*-Alkylierung des Amidstickstoffs wurden dabei ebenso wie nichtpeptidische Peptidmimetika untersucht. Eine nach dem Diversifizierungsprinzip der Peptide darstellbare Stoffklasse ist die der Ketide. Aus einem prinzipiell unbegrenzten Basissatz lassen sie sich durch Aldoladdition synthetisieren. Dabei werden im Zuge der Polyreaktion im Gegensatz zu Peptiden neue stereogene Zentren gezielt aufgebaut, was die konfigurative Breite noch vergrößert (Abbildung 1.1).

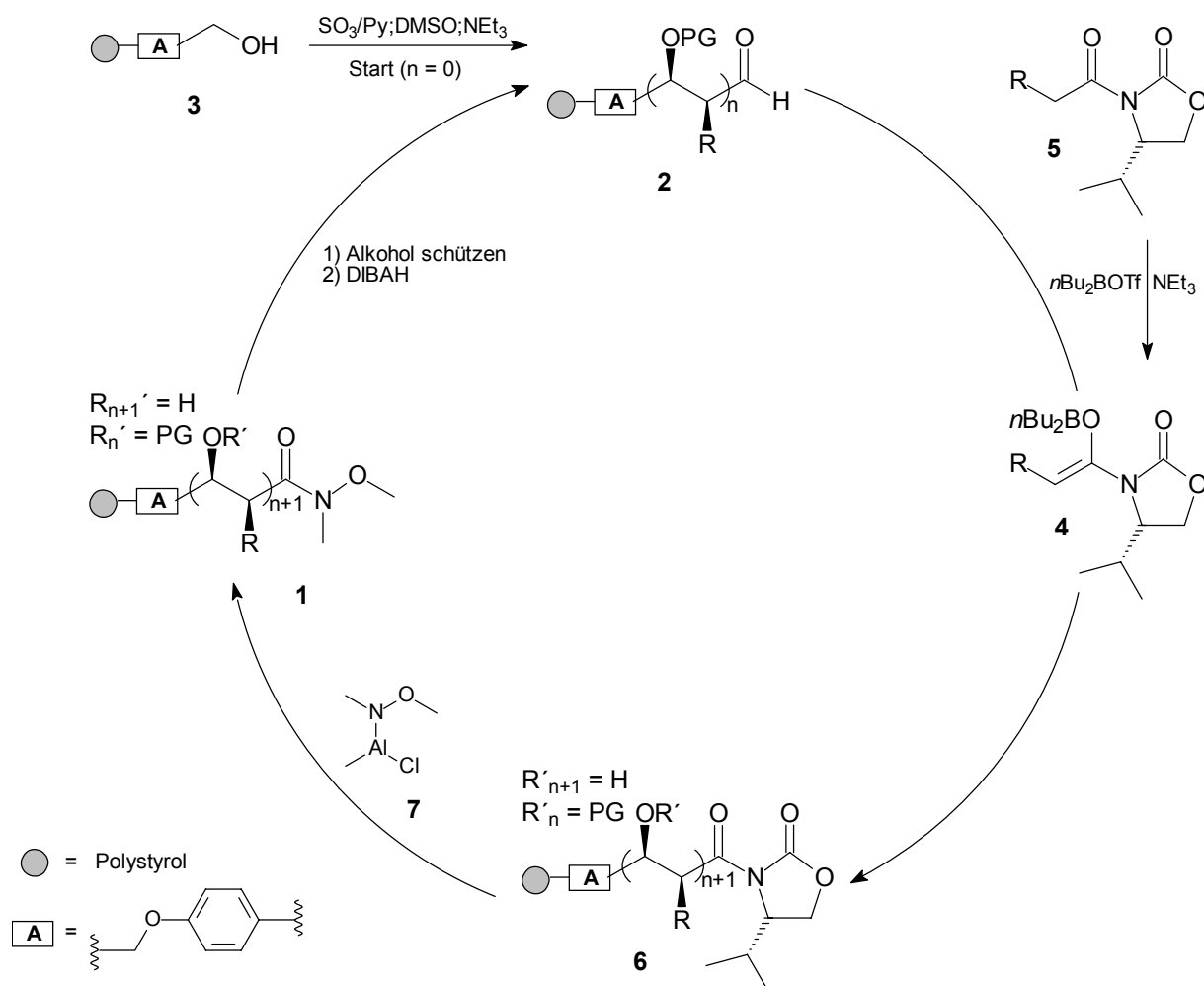


Übliche Modifikationen zur Verbesserung der pharmakophoren Eigenschaften von Peptiden

Eine radikale Lösung: Ersatz des Peptidrückgrats durch ein Polyketidrückgrat

**Abbildung 1.1:** Polyketide als proteolyseresistente Mimikry eines Peptids.

Eine hervorragende Methode zur Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration bei Aldolreaktionen beruht auf den von *Evans et al.*<sup>[1]</sup> eingeführten Oxazolidinon-Auxiliaren. Darauf basierend wurde von *Reggelin et al.* die iterative Durchführung dieser Reaktion und damit die Möglichkeit zum gezielten Aufbau von Ketiden an polymeren Trägern untersucht.<sup>[2-5]</sup> Die Anbindung an ein Polymer erleichtert dabei die Aufreinigung und ermöglicht die Automatisierung des Vorgangs. Analog der von *Weinreb et al.*<sup>[6]</sup> eingeführten Methodik sollte die notwendige Wiederherstellung einer Aldehydfunktion dabei über die Reduktion der *N*-Methoxy-*N*-methyl-amide **1** erfolgen (Schema 1.1).<sup>[2]</sup>

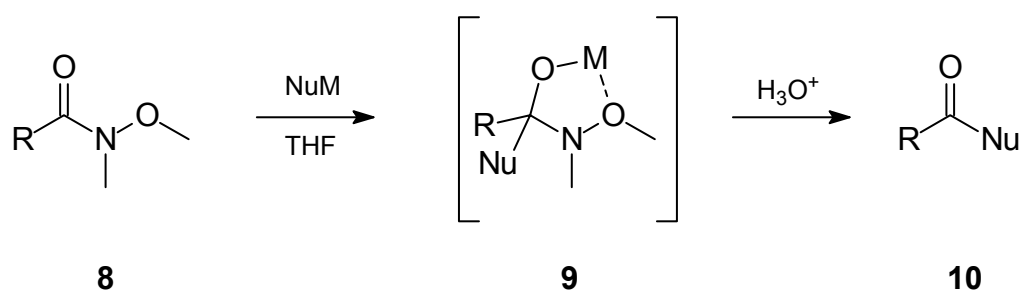


**Schema 1.1:** Geplante iterative Aldoladdition am polymeren Träger.  $n$  = Anzahl der durchlaufenen Reaktionscyclen.



Die dabei erhaltenen Aldehyde **2** würden wie der aus einem polymergebundenen Alkohol **3** durch Oxidation gebildete Starteraldehyd ( $n = 0$ ) mit Enolborinaten **4** zur Reaktion gebracht, die *in situ* aus *N*-Acyl-oxazolidinonen **5** erzeugbar sind. Die Aldoladdukte **6** müssten dann mit dem Aluminiumreagenz **7** in das Weinrebamid **1** überführt werden.<sup>[7]</sup> Während der Bearbeitung dieses Projekts zeigte sich, dass die Reetablierung des Aldehyds nicht wie geplant erfolgen kann und insgesamt 4 Stufen dafür notwendig sind.<sup>[3, 4]</sup> Im Rahmen dieser Untersuchungen entwickelte sich die Vorstellung, drei Reaktionsschritte einzusparen, und damit die Sequenz beschleunigen und gleichzeitig vereinfachen zu können, indem man die strukturellen Voraussetzungen für die direkte Reduktion zum Aldehyd **2** in ein Auxiliar einbringt. Ein solches Auxiliar könnte nicht nur in der hier skizzierten Methode Anwendung finden, sondern überall dort zum Einsatz gelangen, wo nach der stereogenen Reaktion die Herstellung einer Aldehydfunktion oder eines Ketons an der Auxiliar-Bindungsstelle gewünscht ist.

Weinreb *et al.*<sup>[6]</sup> geben als Ursache für das Ausbleiben der Addition eines zweiten Äquivalents Nucleophil an die Carbonylgruppe von *N*-Methoxy-*N*-methyl-amiden **8** die Bildung eines stabilen Intermediats **9** an (Schema 1.2).



**Schema 1.2:** Nucleophiler Angriff an *N*-Methoxy-*N*-methyl-amiden.

Erst bei der wässrigen Aufarbeitung geht **9** in einen Aldehyd **10** (Nu = H) bzw. ein Keton **10** (Nu = Alkyl, Aryl) über. Die Stabilisierung des Intermediats erfolgt durch eine Chelatisierung des bei der Reaktion anwesenden Kations durch die Sauerstoffatome der Carbonylgruppe und der Methoxygruppe.

In einem geeigneten Auxiliar sollte also direkt neben dem Stickstoff ein Sauerstoff lokalisiert sein, der diese Koordinierung eines Kations und damit die Stabilisierung des Intermediats der oben beschriebenen Reduktion bewirken könnte.

Eine weitere Anforderung an ein potentielles Auxiliar ist die bestenfalls vollständige Abschirmung einer Seite des Reaktionszentrums, um möglichst hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen. Dafür sollte ein stereogenes Zentrum nahe am Reaktionsort lokalisiert sein, um maximalen Einfluss ausüben zu können. Naheliegender ist hier die Verwendung einer cyclischen Verbindung, bei der, im Gegensatz zu offenkettigen Verbindungen, die konformationelle Freiheit stark eingeschränkt ist.

Außerdem muss im Fall der Aldoladdition die Geometrie des zu erzeugenden Enolats vollständig festgelegt sein, um keine diastereomeren Produkte zu erzeugen. Dies sollte aufgrund der Amidstruktur der Enolatvorläufer gegeben sein<sup>[8]</sup>, erfordert aber dennoch jeweils eine Überprüfung.

Nach der diesen Überlegungen folgenden Sichtung der Literatur erschienen die 5-gliedrigen Isoxazolidine **11** als besonders attraktive Syntheseeziele (Abbildung 1.2).



**Abbildung 1.2:** Struktur chiraler Isoxazolidine und Oxazinane.

Es fanden sich sogar zwei Vertreter dieser Verbindungsklasse, die bereits als Auxiliare in asymmetrischen Synthesen getestet worden waren.<sup>[9, 10]</sup> Eine Beschreibung dieser Verbindungen sowie eine Übersicht von Methoden zur Darstellung von Isoxazolidinen gibt das nächste Kapitel. Des weiteren wurden die 1,2-Oxazinane **12** als Vertreter des geforderten Strukturtyps in die nähere Betrachtung einbezogen.

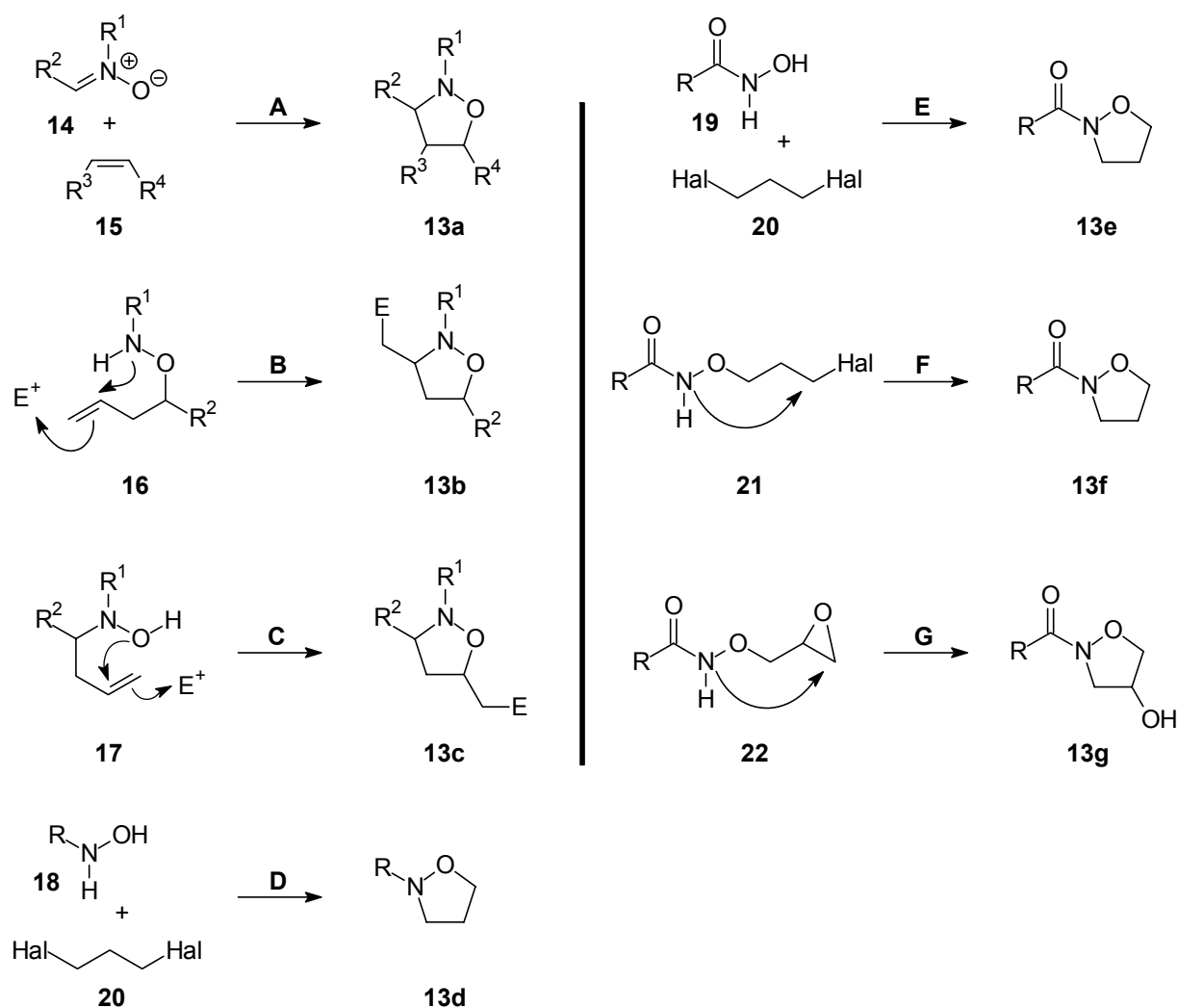
## 1.1 Zielsetzung

In der Literatur sind bisher erst sehr wenige Synthesen von chiralen, nichtracemischen Isoxazolidinen veröffentlicht, die als Auxiliar in der asymmetrischen Aldoladdition eingesetzt werden könnten. Andere dafür geeignete Verbindungen des Strukturtyps Heterocyclus mit direkt benachbartem Sauerstoff und Stickstoff sind nicht beschrieben. Daher waren die Ziele dieser Arbeit:

- Synthesewege für neue chirale, nichtracemische Isoxazolidine zu finden.
- Synthesewege für neue chirale, nichtracemische 1,2-Oxazinane zu finden.
- Asymmetrische Aldoladditionen mit diesen neuen Auxiliaren zu testen.

## 2 Kenntnisstand

Zur Darstellung von Isoxazolidinen **13a-g** existiert eine Reihe verschiedener Methoden (Schema 2.1). Darunter 1,3-dipolare Cycloadditionen<sup>[11, 12]</sup> (A) von Nitronen **14** an Alkene **15**, elektrophil induzierte Cyclisierungen von *O*-Alkenyl-substituierten Hydroxylaminen **16** sowie *N*-Alkenyl-substituierten Hydroxylaminen **17**<sup>[13-15]</sup> (B bzw. C), nukleophile Substitutionen von Hydroxylaminen **18** und Hydroxamsäuren **19** an Bishalogenalkanen **20**<sup>[16, 17]</sup> (D bzw. E) sowie intramolekular bei *O*-(Halogenalkyl)-hydroxamsäuren **21**<sup>[18-20]</sup> (F) und Epoxid-Öffnungen an *O*-Alkyloxiran-substituierten Hydroxamsäuren **22**<sup>[19, 20]</sup> (G).

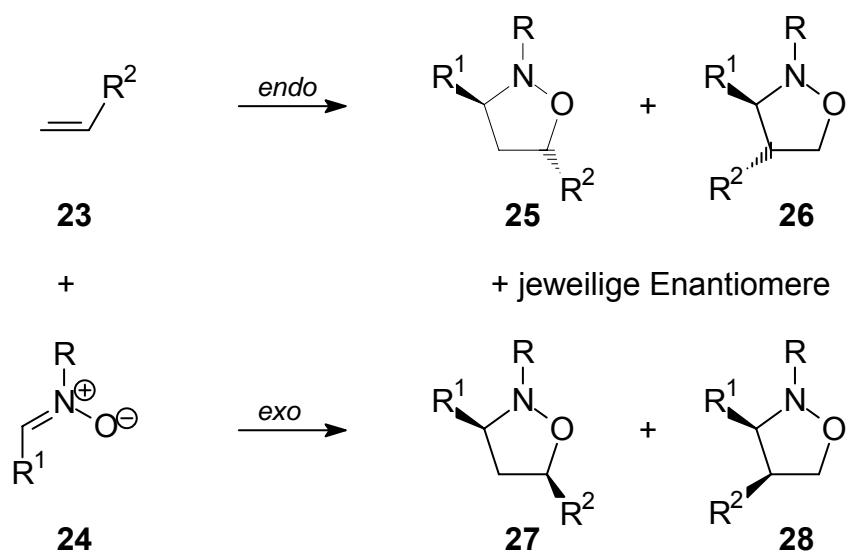


**Schema 2.1:** Methoden zur Darstellung von Isoxazolidinen.

Ein Großteil der literaturbekannten Arbeiten zielt nicht auf das Isoxazolidin als solches, sondern auf die daraus herstellbaren Produkte ab. Aufgrund der Labilität der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung unter geeigneten reduzierenden Bedingungen werden Isoxazolidine im Lauf von Synthesen gerne als 1,3-Aminoalkohol-Äquivalente benutzt. Davon ausgehend gelingen die Darstellungen von Aminosäuren, Aminozuckern, Alkaloiden und anderen Naturstoffen.<sup>[21-28]</sup> Die Zahl der Veröffentlichungen zu kleinen, möglichst wenig substituierten Vertretern, die für diese Arbeit von besonderem Interesse sind, ist dagegen sehr gering.

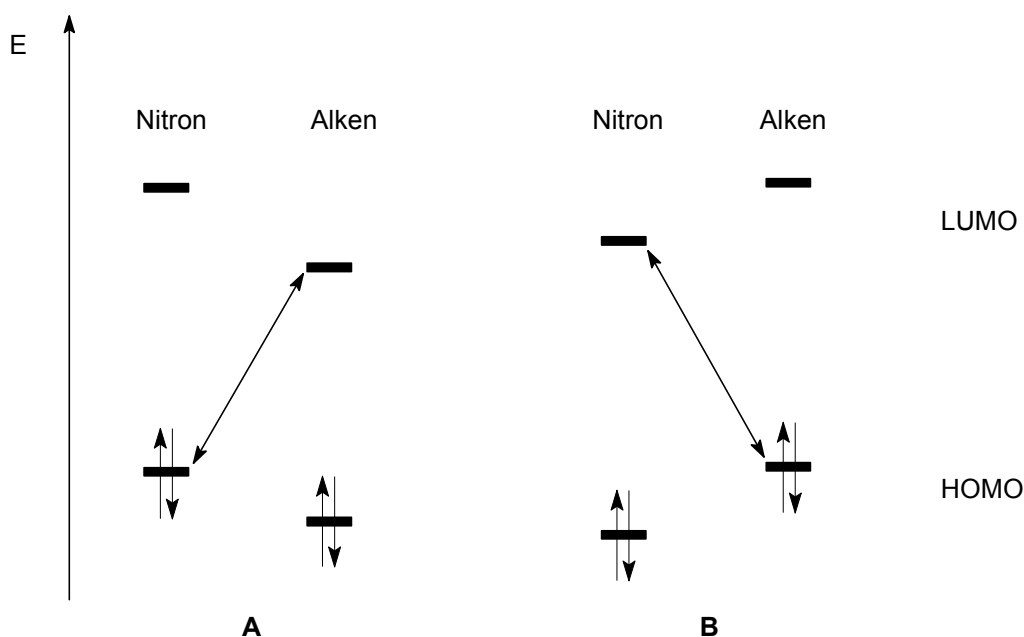
## 2.1 Darstellung von Isoxazolidinen durch 1,3-dipolare Cycloadditionen

Die meistverwandte Methode zur Synthese von Isoxazolidinen stellt die 1,3-dipolare Cycloaddition<sup>[11, 29]</sup> von Alkenen an Nitronen<sup>[30]</sup> dar (1,3-DC; **A**, Schema 2.1). Hierbei handelt es sich um eine *syn*-selektive Reaktion, bei der bedingt durch den konzertierten Ablauf die Geometrie des Alkens vollständig in das Produkt überführt wird. In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Edukte können bis zu drei neue stereogene Zentren gleichzeitig aufgebaut werden. Die Kontrolle über diese Zentren ist von entscheidender Bedeutung für den synthetischen Nutzen der Reaktion. Zu berücksichtigen sind dabei die Geometrie des Nitrons, die *endo/exo*-Selektivität, die faciale Selektivität sowie die Regioselektivität der Addition. Bei der Reaktion eines einfach substituierten Alkens **23** mit einem *Z*-Nitron **24** entstehen möglicherweise bereits zwei Paare von Regioisomeren bzw. Diastereomeren **25-28** und deren jeweilige Enantiomeren, also insgesamt acht(!) Verbindungen (Schema 2.2).



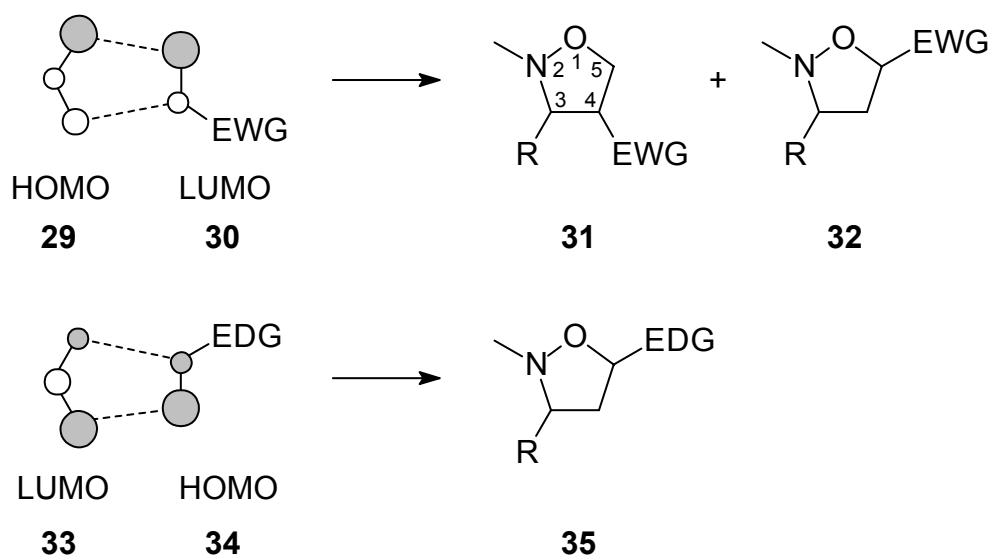
**Schema 2.2:** Mögliche Isomere bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Die Regioselektivität wird sowohl von elektronischen als auch sterischen Faktoren beeinflusst. Liegt ein relativ elektronenarmes Dipolarophil vor, wird die Reaktion durch die Wechselwirkung  $\text{HOMO}_{\text{Nitron}}\text{-LUMO}_{\text{Alken}}$  bestimmt; im Falle eines elektronenreichen Dipolarophils erfolgt die Kontrolle durch die  $\text{HOMO}_{\text{Alken}}\text{-LUMO}_{\text{Nitron}}$ -Wechselwirkung (Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1:** FMO-WW: Nitron und  $e^-$ -armes (A) /  $e^-$ -reiches (B) Alken.

Da das HOMO des Nitrons **29** seinen größten Koeffizienten am Sauerstoffatom und das akzeptorsubstituierte Alken **30** seinen größten LUMO-Koeffizienten am nicht mit der Akzeptorgruppe verbundenen Kohlenstoffatom trägt, sollten 4-EWG-substituierte Isoxazolidine **31** bei deren Reaktion entstehen (Schema 2.3).



**Schema 2.3:** HOMO-LUMO-WW und Regioselektivität bei der 1,3-DC.

Jedoch ist der Kohlenstoff des Nitrons in der Regel sterisch gehinderter als der Sauerstoff, wodurch bei einfach substituierten Alkenen Gemische aus 4- und 5-substituierten Isoxazolidinen **31** und **32** entstehen. Nur wenn der sterische Anspruch an beiden Enden des Alkens vergleichbar ist, dominiert der elektronische Effekt und führt stark überwiegend zum 4-EWG-substituierten Produkt **31**.

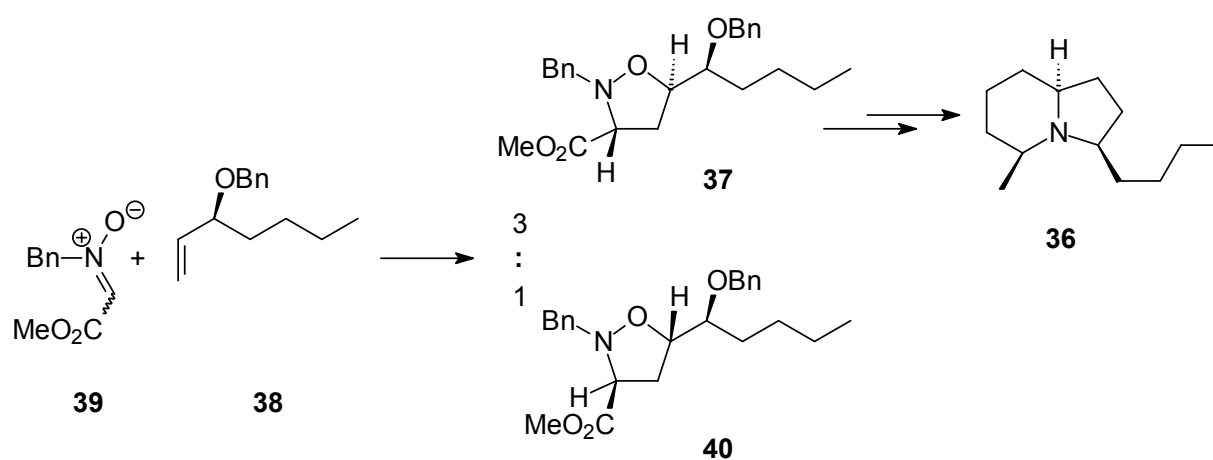
Das LUMO des Nitrons **33** hat seinen größten Koeffizienten am Kohlenstoff, das HOMO des EDG-substituierten Alkens **34** am von der beeinflussenden Gruppe entfernteren Kohlenstoff. Elektronischer und sterischer Effekt gehen in die gleiche Richtung; es wird das 5-substituierte Isoxazolidin **35** gebildet.

Die relative Konfiguration der Substituenten an C-4 und C-5 ist wie bereits oben erwähnt vollständig durch die Geometrie des eingesetzten Alkens bestimmt. Die relative Konfiguration der Substituenten an C-3 und C-4 leitet sich daraus ab, ob das Nitrone mit seinem Stickstoff voran oder mit abgewandtem Stickstoff bezüglich des Al-

kensubstituenten die Reaktion mit dem Alken eingeht. Diese *endo/exo*-Selektivität ist bei weitem nicht so stark ausgeprägt wie bei der *Diels-Alder*-Reaktion, weil die stabilisierenden sekundären Orbitalwechselwirkungen nur über das  $p_z$ -Orbital des Nitron-Stickstoffss vermittelt werden können. Die daraus resultierende Diastereoselektivität ist stets klein. Hierbei ist noch zu beachten, dass *endo/exo*-Präferenzen nur dann aus der relativen Konfiguration der Substituenten im Produkt abgeleitet werden dürfen, wenn das eingesetzte Nitron unter den Reaktionsbedingungen keine *E/Z*-Isomerisierung erleidet. Ist dies der Fall wird damit im Produkt an C-3/C-4 aus einer *trans*- eine *syn*-Konfiguration und umgekehrt.

Möchte man sowohl die relative als auch die absolute Konfiguration beeinflussen, so erfordert dies also in jedem Fall die Notwendigkeit der Anwendung spezieller Methoden. Zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs der Reaktion wurden bereits etliche Verfahren entwickelt. Synthesen mit Auxiliaren und substrateigenen stereogenen Zentren<sup>[21, 22]</sup> waren dabei bis vor etwa zehn Jahren absolut vorherrschend, diese sind aber mittlerweile durch eine ganze Reihe katalytischer<sup>[22, 31, 32]</sup>, auch organokatalytischer<sup>[33]</sup> Verfahren ergänzt.

Als Beispiel für die Verwendung eines Alkens mit stereogenem Zentrum zur diastereoselektiven Synthese eines Isoxazolidins kann eine Arbeit von *Kibayashi et al.*<sup>[23]</sup> dienen (Schema 2.4).

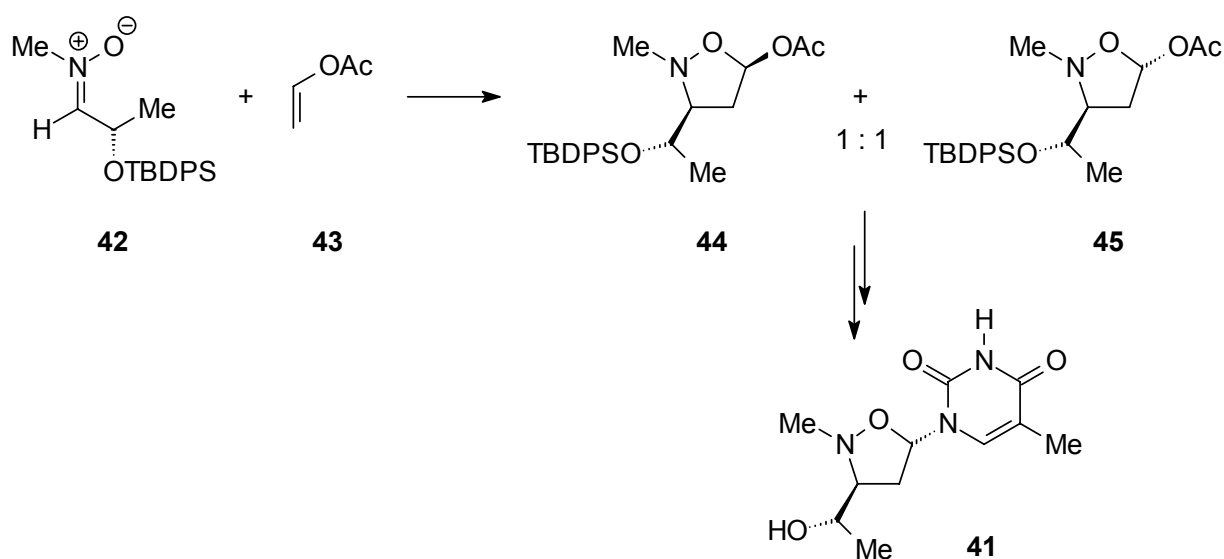


**Schema 2.4:** Diastereoselektive Synthese mit stereogenem Zentrum am Alken.



Als Zwischenprodukt bei der Synthese des Naturstoffs Monomorin I (**36**) wurde das Isoxazolidin **37** benötigt. Bei der Darstellung aus dem enantiomerenreinen benzylgeschützten Allylalkohol **38** und dem Nitron **39** entstand in 76% Ausbeute eine 3:1-Mischung von **37** und dem Diastereomeren **40**.

Ein stereogenes Zentrum im Nitron verwendeten Chiacchio *et al.*<sup>[34]</sup> bei der Synthese von Isoxazolidinylnucleosiden **41** (Schema 2.5).



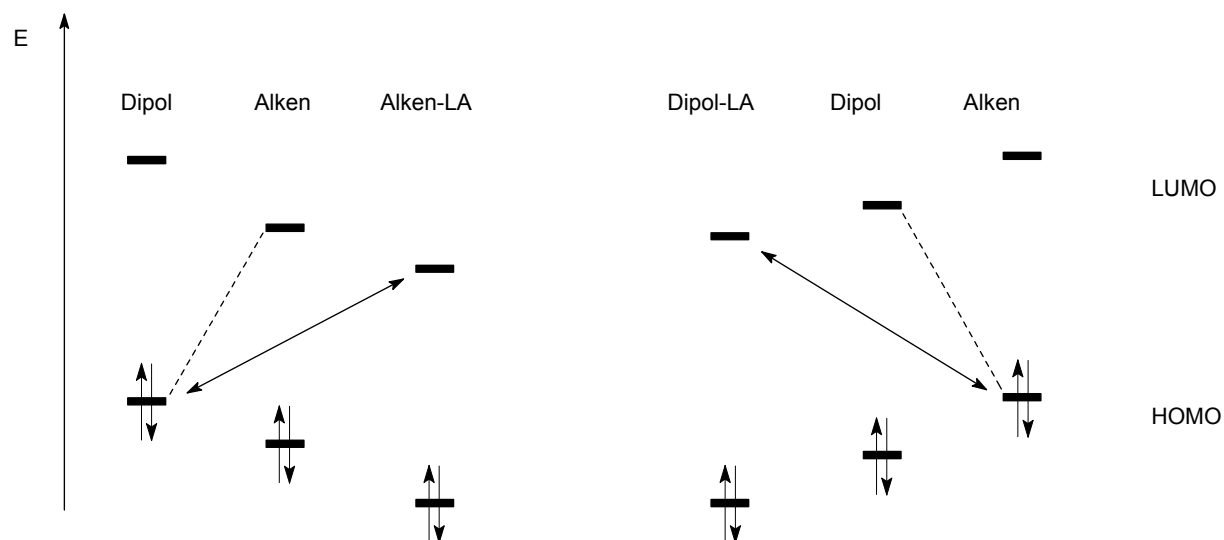
**Schema 2.5:** Diastereoselektive Synthese mit stereogenem Zentrum am Nitron.

Das aus *S*-Milchsäure darstellbare Nitron **42** liegt unter den Reaktionsbedingungen in der *Z*-Konfiguration vor und reagiert mit hervorragender facialer Selektivität aber völlig ohne *endo/exo*-Präferenz mit Vinylacetat (**43**) zu den diastereomeren Isoxazolidinen **44** und **45** in 88% Ausbeute.

Eine Synthese mit chiralem Auxiliar am Nitron wird aufgrund der Möglichkeit zur Synthese *N*-unsubstituierter Isoxazolidine später in diesem Zusammenhang vorgestellt (Schema 2.11). Chirale Auxiliare am Alken fanden ebenso Verwendung. Ein Beispiel wird im Folgenden gegeben, wobei zusätzlich auf die Wirkung von Lewis-säuren als Katalysatoren eingegangen wird.

Oftmals reagieren Nitrone sehr langsam oder überhaupt nicht mit Alkenen weil die HOMO/LUMO-Wechselwirkung gering, der Energieunterschied zwischen beiden

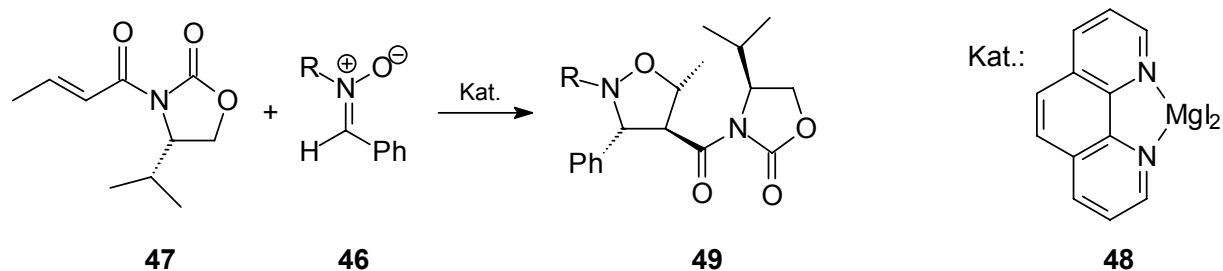
also groß ist. Dies kann durch den Einfluss von Lewisäuren geändert werden (Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.2:** Einfluss von Lewisäuren auf die HOMO-LUMO-WW.

Koordiniert eine Lewisäure an ein Alken (in der Regel über den Sauerstoff einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung) werden dessen Grenzorbitalenergien abgesenkt. Die Energiedifferenz zwischen dem LUMO des Alkens und dem HOMO des Nitrons wird geringer; die Reaktivität steigt. Bei elektronenreichen Alkenen muss die Koordination der Lewisäure an das Nitron erfolgen. Dessen LUMO-Energie wird dadurch abgesenkt; der Abstand zum HOMO des Alkens verringert sich.

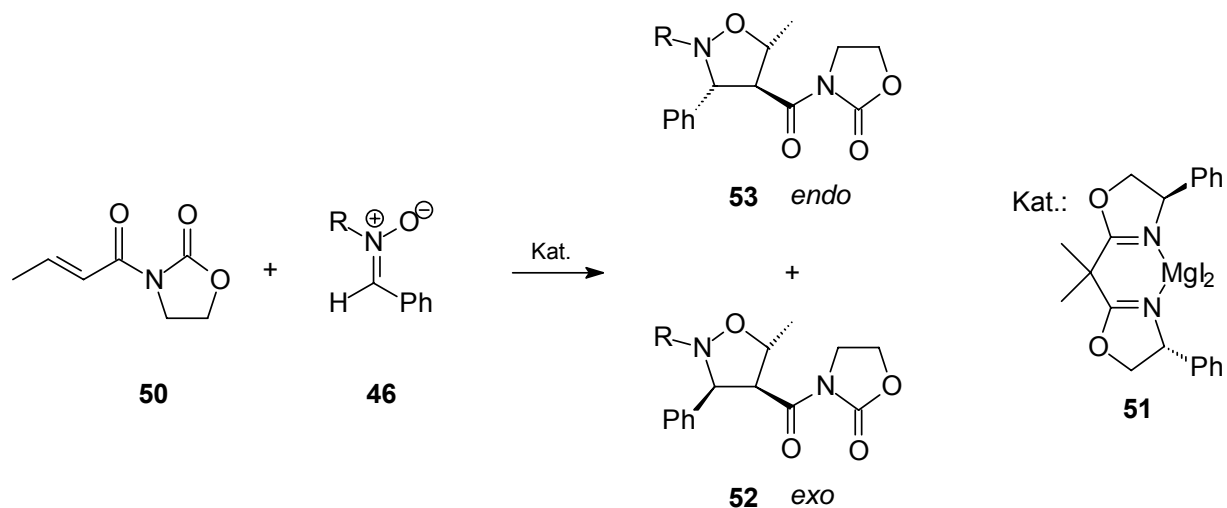
Exemplarisch wird hier eine Studie von *Jørgensen et al.*<sup>[35, 36]</sup> skizziert, bei der die Reaktivität und Selektivität von Lewisäure-katalysierten 1,3-DC zwischen Nitronen **46** und *N*-Alk-2-enoyloxazolidinonen **47** untersucht wurde (Schema 2.6).



**Schema 2.6:** Auxiliargesteuerte, Lewisäure-katalysierte asymmetrische 1,3-DC.

Die gezeigte Reaktion benötigt unkatalysiert Temperaturen um 100°C; in Gegenwart von Lewisäuren verläuft sie bereits bei 0°C. Bei Verwendung von 10 mol-% des Magnesiumkomplexes **48** entsteht Produkt **49** als einziges Diastereomer in 99% Ausbeute.

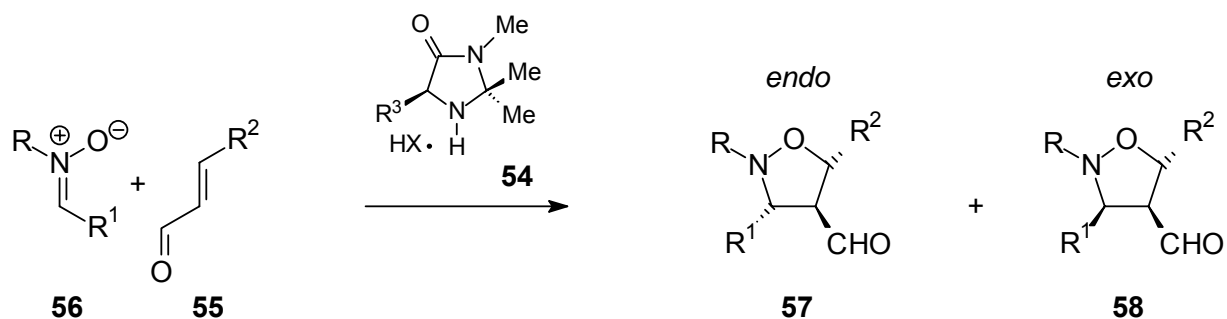
Das Potential chiral ligandierter Metalle als Lewisäuren soll im Folgenden durch eine auf die voranstehende Arbeit aufbauende Synthese demonstriert werden. Dabei wird das achirale Alken **50** mit den gleichen Nitronen **46** wie in Schema 2.6 unter Einfluß des chiralen Katalysators **51** zur Reaktion gebracht (Schema 2.7).



**Schema 2.7:** Ligandgesteuerte, Lewisäure-katalysierte asymmetrische 1,3-DC.

Die erzielten Selektivitäten sind nicht so gut wie bei der auxiliargesteuerten Synthese, aber doch sehr ansprechend: Hohe *endo*-Selektivitäten (nur 10% *exo* **52**) und bis zu 82% *ee* für das *endo*-Produkt **53** konnten erreicht werden.

Die von *MacMillan et al.* veröffentlichte Synthese von Isoxazolidinen mittels Organokatalyse ist nicht nur methodisch interessant, sondern löst auch ein synthetisches Problem.<sup>[33]</sup> Bei der Metall-katalysierten 1,3-DC sind  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde schlechte Substrate. Dies liegt wahrscheinlich an der bevorzugten Koordination des Metalls an den Nitron-Sauerstoff. Dadurch wird das HOMO des Nitrons energetisch abgesenkt, die Energiedifferenz zum LUMO des Alkens vergrößert und damit die Reaktivität verringert. Zur Absenkung der Orbitalenergie  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde setzten die Autoren chirale Imidazolidinone **54** ein (Schema 2.8).

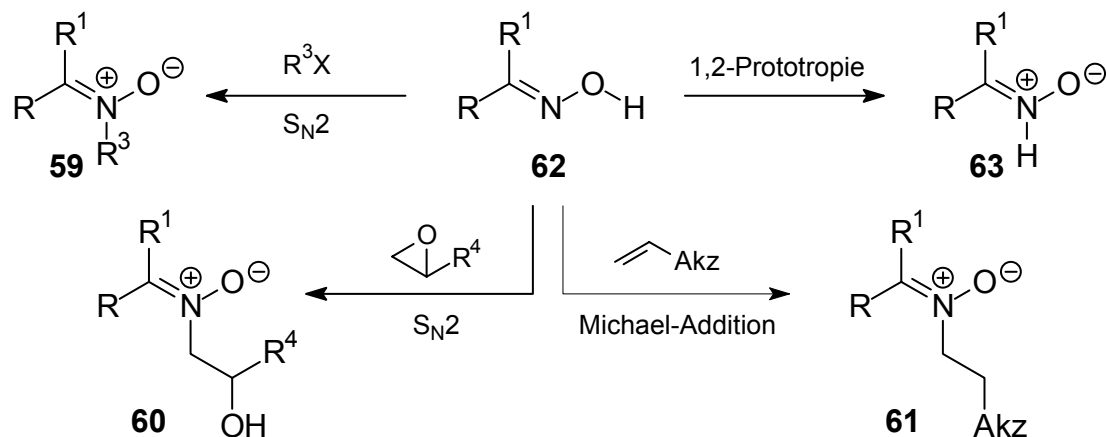


**Schema 2.8:** Organokatalyse bei der 1,3-DC.

Diese bilden mit den Aldehyden **55** die entsprechenden Iminium-Kationen, die bereitwillig mit Nitronen **56** zu den Isoxazolidinen **57** und **58** in guten Ausbeuten reagieren (üblicherweise um 80%). Die *endo/exo*-Selektivitäten liegen für ein optimiertes Katalysatorsystem zwischen 80:20 und 99:1 mit 90-99% *ee* bei den *endo*-Produkten.

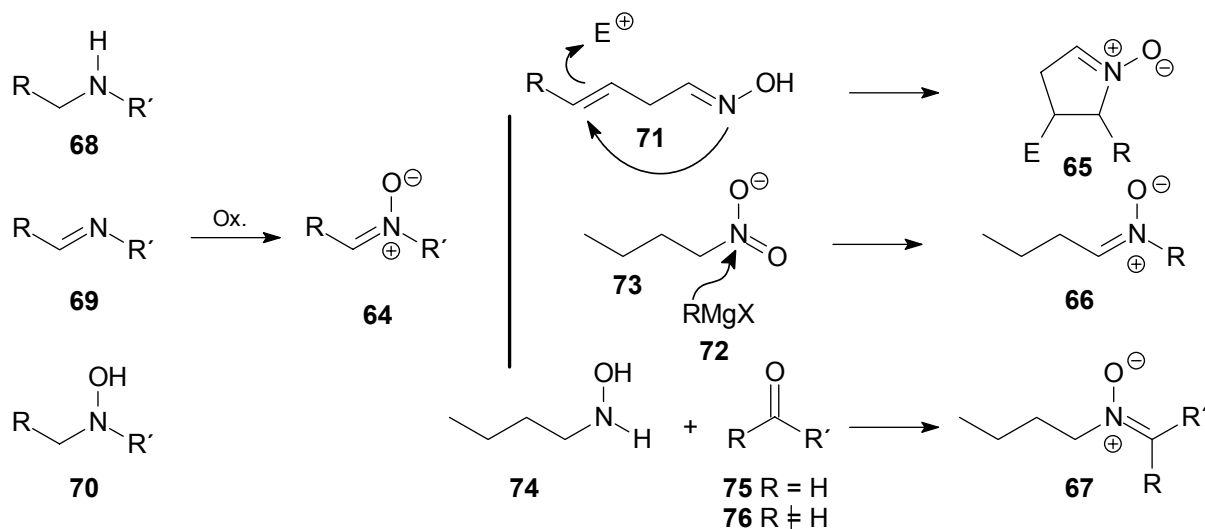
Ziel der vorliegenden Arbeit ist neben der Darstellung spezieller Isoxazolidine auch deren Verwendung in asymmetrischen Aldolreaktionen. Um die hierfür notwendigen Isoxazolidide durch Acylierung erhalten zu können, benötigt man *N*-unsubstituierte Isoxazolidine. Die allermeisten bekannten Synthesen liefern jedoch *N*-Benzyl-, *N*-Alkyl-, sowie *N*-Aryl-substituierte Isoxazolidine, deren Stickstoff nicht oder nur unter Zerstörung der Stickstoff-Sauerstoff-Bindung freigesetzt werden kann. Die Ursache hierfür liegt in der Art der Erzeugung der Nitrone **59-61**.<sup>[30]</sup> Dazu werden nämlich häufig Oxime **62** mit geeigneten Elektrophilen umgesetzt, da die

durch 1,2-Prototropie entstehenden *N*-H-Nitrone **63** (Schema 2.9) nur in kleiner Konzentration vorliegen und ihre Reaktivität meist zu gering ist.<sup>[37]</sup>



**Schema 2.9:** Erzeugung von Nitronen.

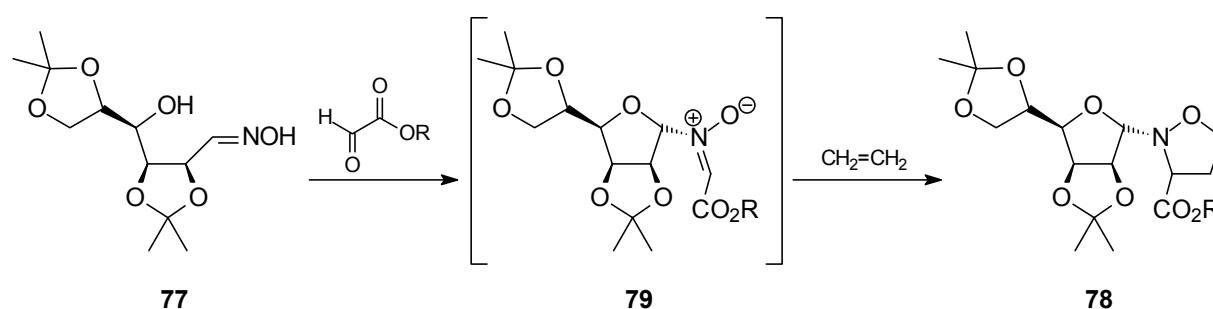
Auch andere Methoden<sup>[30]</sup> zur Erzeugung von Nitronen **64-67** (Schema 2.10) wie die Oxidation sekundärer Amine **68**, von Iminen **69** oder Hydroxylaminen **70**, die Elektrophil-induzierte Cyclisierung von Alkenyloximen **71**, die Addition von Grignard-Reagenzien **72** an Nitroverbindungen **73** und die Kondensation von *N*-Alkylhydroxylaminen **74** mit Aldehyden **75** oder Ketonen **76** führen nach der Reaktion mit Alkenen zu *N*-Benzyl-, *N*-Alkyl-, sowie *N*-Aryl-substituierten Isoxazolidinen.



**Schema 2.10:** Weitere Methoden zur Erzeugung von Nitronen.

Einen bemerkenswerten Spezialfall der Kondensation von *N*-Alkylhydroxylaminen mit Aldehyden unter Nitronbildung stellt die Verwendung  $\omega$ -OH-substituierter Oxime (z.B.: **77**, Schema 2.11; **83**, Schema 2.12) dar, die im Gleichgewicht mit den entsprechenden Hydroxylaminen stehen und bei deren Reaktion mit einem Alken das gebildete Isoxazolidin in ein *N*-O-Acetal eingebunden ist (Schema 2.11, Schema 2.12). Seine Freisetzung erfolgt daher leicht unter sauren Reaktionsbedingungen.

Nach diesem Prinzip haben *Vasella et al.*<sup>[38]</sup> basierend auf *D*-Mannose-Oxim **77** und *D*-Ribose-Oxim *N*-Glycosyl-3-(*R,S*)-alkoxycarbonyl-isoxazolidine **78** dargestellt (Schema 2.11).

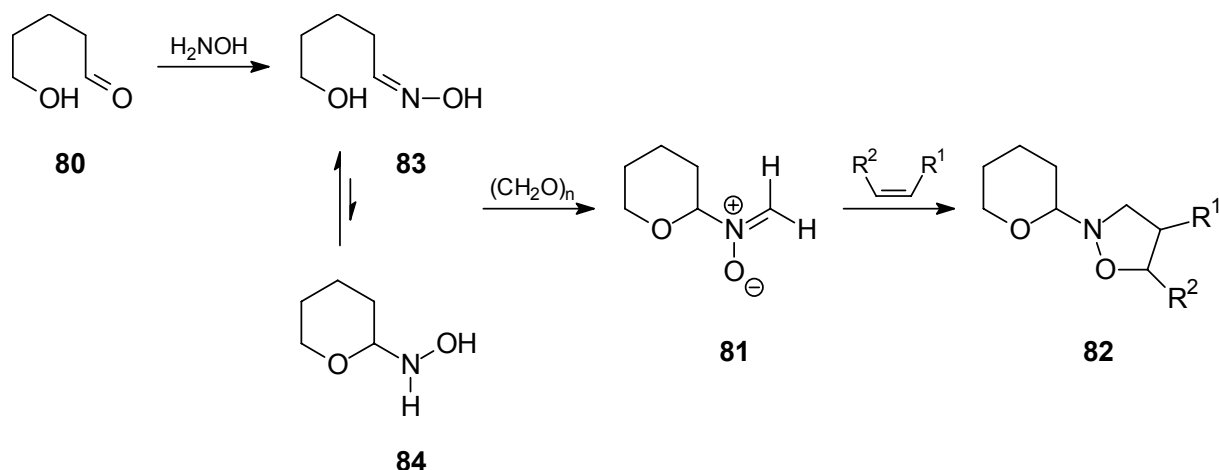


**Schema 2.11:** Isoxazolidinsynthese nach Vasella.

Dafür werden der Glyoxalsäureester und das Oxim, die intermediär das Nitron **79** bilden, in  $\text{CHCl}_3$  unter 6.5 MPa Ethylen 17 Stunden lang auf 75°C erhitzt.

Die erzielten Diastereomerenüberschüsse lagen zwischen 36% und 72%. Die reinen Diastereomere konnten durch mehrfaches Rekristallisieren in bis zu 43% Ausbeute erhalten werden.

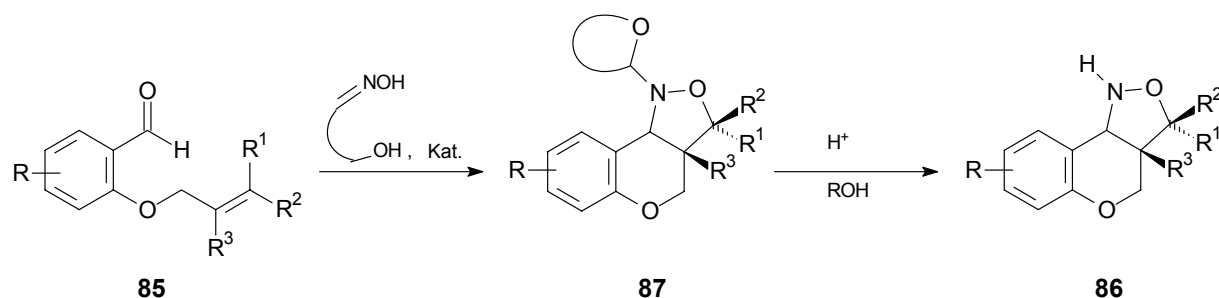
Ausgehend von 5-Hydroxypentanal **80** erzeugte *Mzengeza*<sup>[39]</sup> durch Reaktion mit Hydroxylamin und anschließend Paraformaldehyd das *N*-Tetrahydropyran-2-ylnitron **81**, welches er mit unterschiedlichen Alkenen zu den 5-substituierten (für  $\text{R}^1 = \text{H}$ ) Isoxazolidinen **82** umsetzte (Schema 2.12).



**Schema 2.12:** Isoxazolidinsynthese nach Mzengeza.

Die im Gleichgewicht vorliegende Mischung aus Oxim 83 und dem THP-Hydroxylamin 84 wird mit Paraformaldehyd sowie dem jeweiligen Alken in Toluol unter Rückfluß 36 Stunden zur Reaktion gebracht. Die entsprechenden Isoxazolidine 82 erhält man als Stereoisomerengemische in 59-90% Ausbeute.

Diese Methoden nutzend, entwickelte *Abiko*<sup>[40]</sup> auf Grundlage einer von *O*-Alkenylsalicylaldehyden 85 ausgehenden, intramolekularen Synthese von *Oppolzer*<sup>[41, 42]</sup> ein Verfahren zur Synthese einer ganzen Reihe von *N*-unsubstituierten Isoxazolidinen 86 (Schema 2.13).



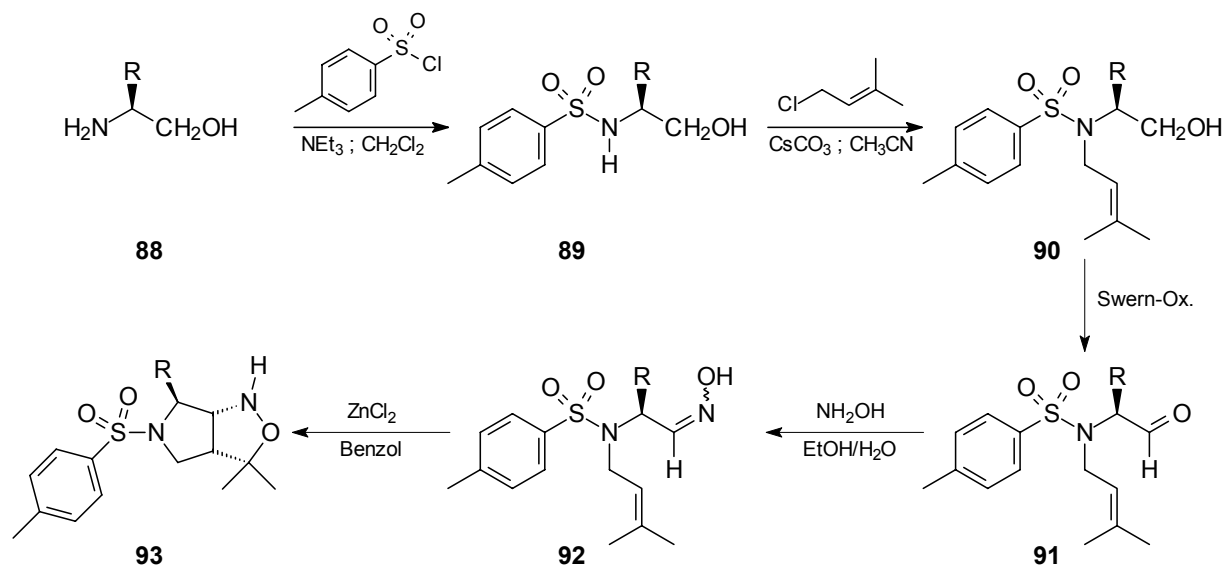
**Schema 2.13:** Synthese von Benzopyranoisoxazolidinen.

Deren Freisetzung erfolgt leicht mit Säure aus den THP-Derivaten 87. Das zuerst verwendete *Vasella*-System (Schema 2.11) liefert dabei mit Pyridinium-*p*-toluol-

sulfonat als Katalysator gute Ausbeuten, die Selektivitäten und vor allem die darstellbaren Mengen sind jedoch unzureichend. Daher wurde die Synthese mit dem THP-Nitrone liefernden 5-Hydroxypentanaloxim ausgearbeitet. Die Untersuchungen ergaben aber nur befriedigende Ergebnisse bei Verwendung von Dibutylzinnoxid als Katalysator (5 mol%). Die Ausbeuten an Stereoisomerengemischen lagen dann bei 68 - 92%.

Oppolzer hatte *N*-Alkylhydroxylamine und die entsprechenden Aldehyde zur Erzeugung der Nitrone verwendet, da die Substitution am Stickstoff ohne Relevanz war. Seine Versuche mit freien Oximen ergaben nach 20 Stunden Reaktionszeit bezogen auf den 20 %-igen Umsatz lediglich 40 % Ausbeute. Dieses Beispiel illustriert auch die oben (Schema 2.9) geschilderte Problematik der verschwindend geringen Nitron-Bildung durch 1,2-Prototropie und der marginalen Reaktivität dieser Intermediate.

Eine weitere Synthese von *Abiko*<sup>[10]</sup> geht von Aminosäuren aus, deren stereogenes Zentrum zur Bevorzugung eines Stereoisomers bei der Cycloaddition führt (Schema 2.14).

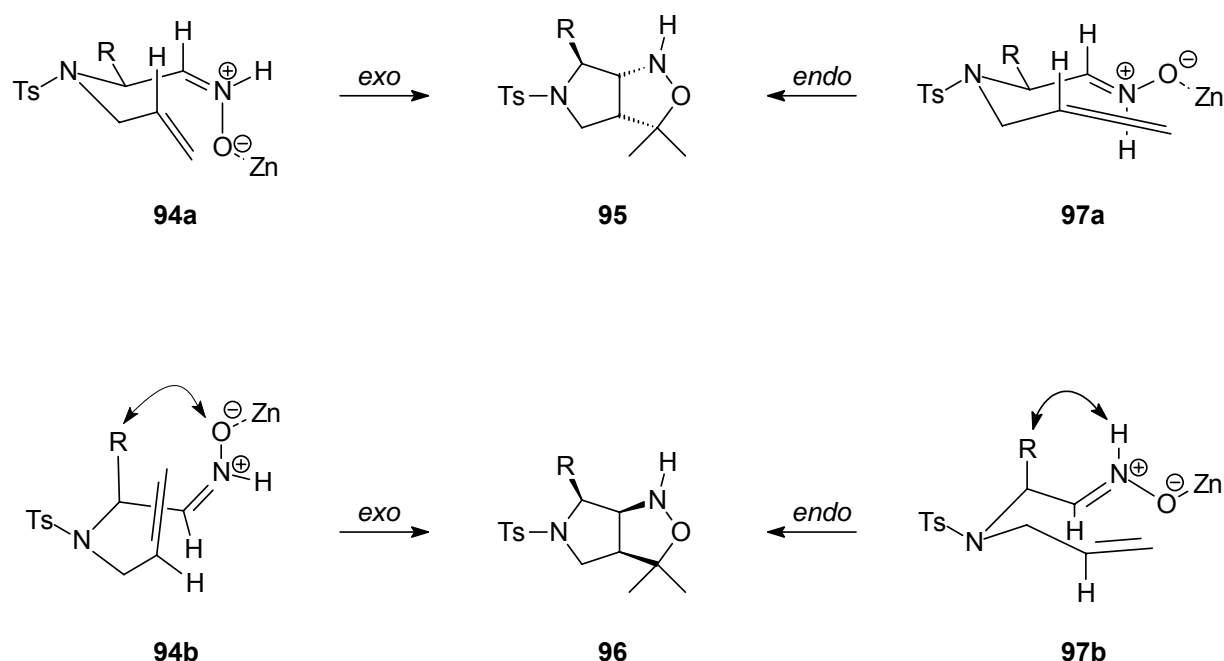


**Schema 2.14:** Zn-katalysierte Cycloaddition zu einem *N*-H-Isoxazolidin.

Die durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus den Aminosäuren erhaltenen Aminoalkohole **88** werden mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zunächst in die *N*-



Tosyl-Verbindungen **89** und dann mit Prenylchlorid in die Alkohole **90** überführt. Die daraus durch *Swern*-Oxidation dargestellten Aldehyde **91** liefern mit Hydroxylamin die Oxime **92**. Durch Koordination von  $\text{Zn}^{2+}$  an das Oxim entsteht beim Kochen in Benzol ein Nitron, das intramolekular mit der vorliegenden Doppelbindung zum anellierten Isoxazolidin **93** reagiert (z. B. 83 % Ausbeute von *N*-Tosylvalinol ausgehend; R = Isopropyl in **89**). Das in Selektivitäten von bis zu 98:2 erhaltene Diastereomer mit der in Schema 2.14 angegebenen Stereochemie wird von den Autoren der Arbeit<sup>[10]</sup> als *exo* gekennzeichnet. Dies ist eine durchaus fragwürdige Klassifizierung, denn durch einen *exo*-Prozess ergibt das *Z*-Nitron **94a/b** sowohl das Hauptdiastereomer **95** als auch das Nebendiastereomer **96**, wohingegen deren beider Bildung vom *E*-Nitron **97a/b** aus über einen *endo*-Prozess verläuft (Schema 2.15).

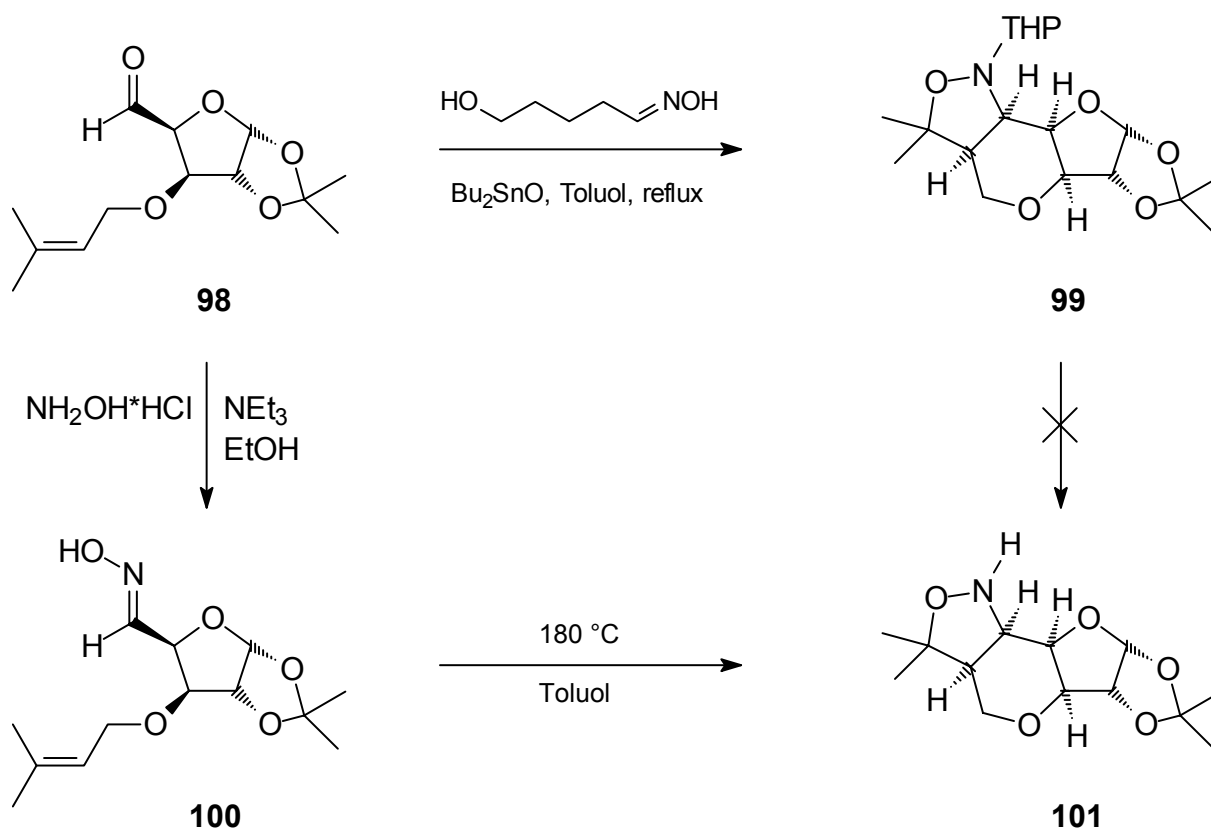


**Schema 2.15:** Stereochemie der Zn-katalysierten Cycloaddition.

Die beiden Nitrone können in der intramolekularen Situation gar nicht über den jeweils anderen Prozess reagieren. Nimmt man die in Schema 2.15 gezeigten Übergangszustandskonformationen an, ergibt sich die bevorzugte Bildung des Hauptprodukts aus den vermutlich sehr viel günstigeren Anordnungen **94a** und **97a** mit

äquatorialer Lage der Seitenkette aus der ehemaligen Aminosäure. Die Anordnungen **94b** und **97b** mit axialer Lage der Seitenkette und dadurch bedingter 1,3-Repulsion sollten energetisch deutlich höher liegen und daher nur in untergeordnetem Maß durchlaufen werden.

*Sharma*<sup>[43]</sup> stellte eine diastereoselektive Synthese vor, die sich in der zugrundeliegenden Idee an den bereits oben gezeigten orientiert. An einem von Glucose abgeleiteten, die Stereochemie bestimmenden Grundkörper liegen Alken und Nitron benachbart vor und reagieren intramolekular zum Isoxazolidin (Schema 2.16).



**Schema 2.16:** Isoxazolidinsynthese nach Sharma.

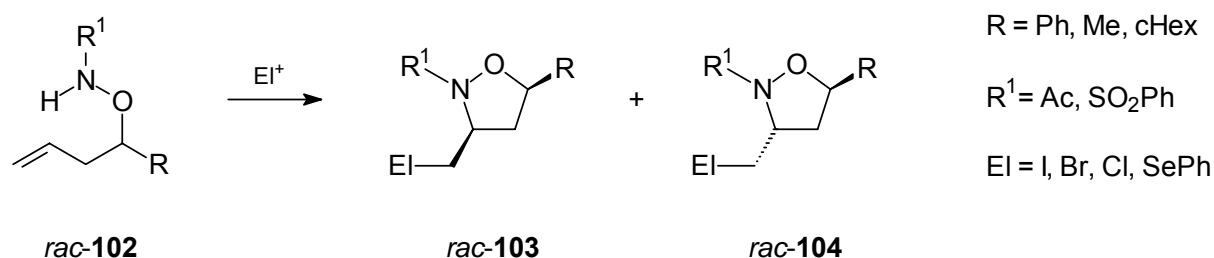
Dazu wurde zunächst der aus Diacetonglucose durch O-Alkylierung, partielle Entschützung und Diolspaltung erhaltene Baustein **98** mit 5-Hydroxypentanaloxim in Gegenwart von Dibutylzinnoxid umgesetzt, wodurch das THP-Isoxazolidin **99** gebildet wurde. Allerdings waren alle Versuche zur THP-Entfernung erfolglos. Erhitzen einer Lösung des aus **98** und Hydroxylamin erhaltenen Oxims **100** in Toluol auf

180°C im geschlossenen Druckreaktionsrohr lieferte schließlich das freie Isoxazolidin **101** in 55% Ausbeute.

## 2.2 Darstellung von Isoxazolidinen mittels intramolekularer elektrophiler Addition

Eine nur geringe Anzahl von Veröffentlichungen berichtet von Synthesebemühungen auf dem Gebiet der intramolekularen elektrophilen Addition an C-C-Doppelbindungen zur Darstellung von Isoxazolidinen. Dabei erfolgen die Cyclisierungen sowohl von *O*-Homoallyl-hydroxylaminen als auch von *N*-Homoallyl-hydroxylaminen ausgehend (Eintrag **C** bzw. **B** in Schema 2.1). Die Aktivierung der Doppelbindung wird mit Elektrophil-Donoren wie NIS, I<sub>2</sub>, ICl, *t*-BuOCl, PhSeBr sowie TfOH vorgenommen.

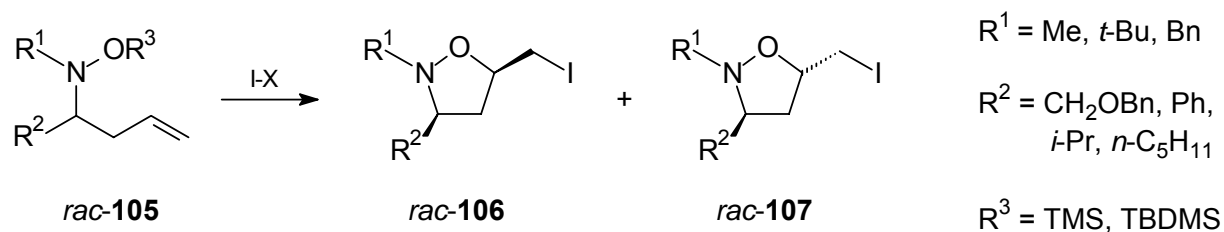
Studer *et al.*<sup>[14]</sup> untersuchten den Einfluss von Substituenten und Cyclisierungsbedingungen auf die relative Konfiguration der aus *O*-Homoallyl-hydroxylaminen **102** gebildeten Isoxazolidine **103** und **104** (Schema 2.17).



**Schema 2.17:** Cyclisierung von *O*-Homoallyl-hydroxylaminen.

Die durch Reaktion bei Raumtemperatur erzielten *cis/trans*-Selektivitäten liegen generell zwischen 4:1 und 5:1. Sie können durch Absenkung der Reaktionstemperatur leicht gesteigert werden, was allerdings die Reaktionszeit über 24 Stunden hinaus verlängert. Ein starker Effekt tritt bei der Kombination *N*-acylierter Substrate mit NIS als Cyclisierungsinitiator auf; die dann gefundenen *cis/trans*-Selektivitäten liegen in Abhängigkeit von R zwischen 10.8:1 und 12.5:1. Der Ringschluss verläuft mit Ausbeuten von 61-84%.

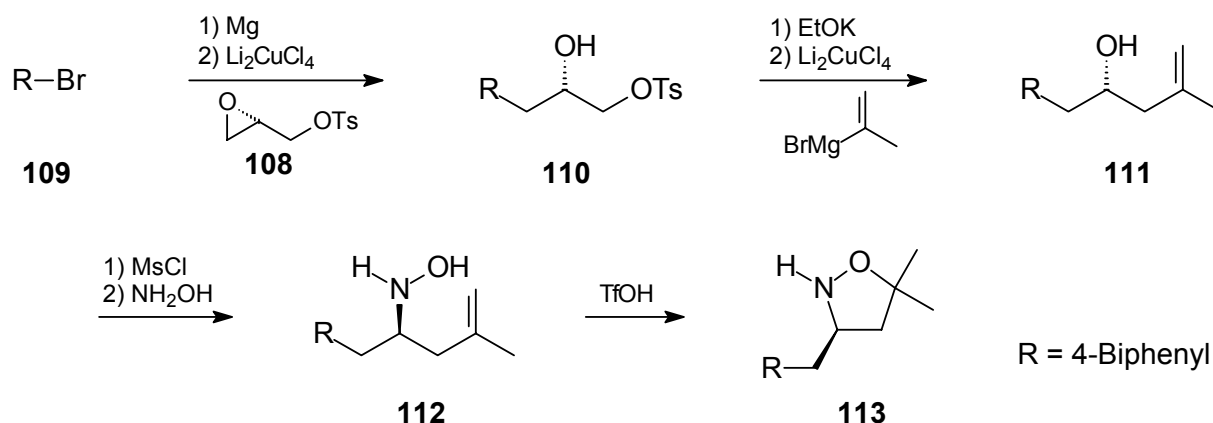
Von *Trombini et al.* liegen Studien<sup>[44, 45]</sup> zur Cyclisierung von *N*-Homoallyl-hydroxylaminen **105** vor (Schema 2.18).



**Schema 2.18:** Cyclisierung von *N*-Homoallyl-hydroxylaminen.

Die Verhältnisse von **106** zu **107** liegen in Abhängigkeit von *N*- und *O*-Substituent  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^3$  sowie  $\text{I}^+$ -Quelle zwischen 1:5 und 35:1, die Ausbeuten betragen 60-70%. In einem Spezialfall bildete sich ausschließlich das *syn*-Produkt in 66% Ausbeute. Die Cyclisierung wurde zur Vereinfachung der Synthese und Verbesserung der Ausbeuten auch in einer Eintopfsynthese anschließend an die Darstellung des Homoallyl-hydroxylamins durchgeführt, wobei allerdings die *cis/trans*-Selektivitäten litten (z.B.: 65:35 statt 97:3).<sup>[15]</sup>

In den nachfolgend vorgestellten Arbeiten von *Farr et al.*<sup>[13]</sup> zur Darstellung eines Isoxazolidins als potentielles Auxiliar, vermied man die *cis/trans*-Problematik durch Erzeugung einer doppelten Substitution mit den gleichen Resten an der 5-Position; das stereogene Zentrum an der 3-Position legte man durch Verwendung eines enantiomerenreinen Oxirans **108** als Edukt fest (Schema 2.19).

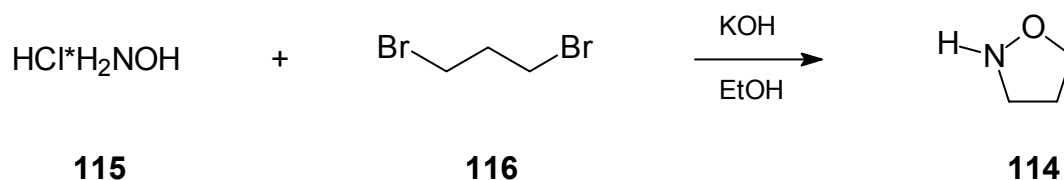


**Schema 2.19:** Sauer induzierte Cyclisierung von *N*-Homoallyl-hydroxylaminen

Dieses Glycidyltosylat (**108**) wird durch ein aus dem Bromid **109** erzeugtes Cuprat zum Alkohol **110** geöffnet. Dieser wird intermediär durch intramolekulare Substitution in ein neues Oxiran überführt, welches durch Öffnung mit Isopropenylcuprat erneut einen Alkohol **111** bildet. Nach Mesylierung ergibt dieser mit Hydroxylamin das für die Cyclisierung benötigte *N*-Alkenyl-hydroxylamin **112**. Der Ringschluss wird mit Trifluormethansulfonsäure als Protonenquelle durchgeführt. Dadurch entstehen an der 5-Position des enantiomerenreinen Isoxazolidins **113** zwei geminale Methylgruppen, was Isomerenbildung ausschließt. Die aufwendigen Syntheseschritte (Darstellung des enantiomerenreinen Glycidols, Cupratreaktionen) und mäßigen Ausbeuten (< 30 % von **108** ausgehend) schränken die Nützlichkeit dieser Synthese allerdings etwas ein.

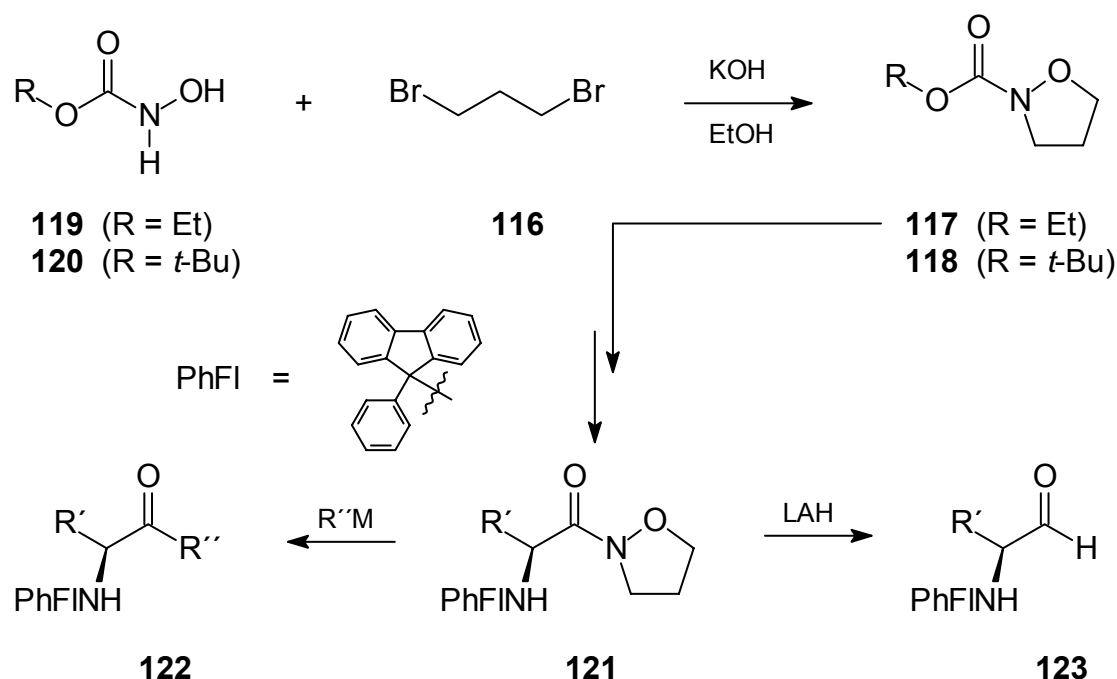
### 2.3 Darstellung von Isoxazolidinen durch nucleophile Substitution

In diesem Bereich sind bislang nur Synthesen zu achiralen und racemischen Produkten bekannt. Der unsubstituierte Grundkörper wurde von *Hine et al.*<sup>[46]</sup> synthetisiert, um kinetische Studien zur Bildung und Dedeuterierung von aus Monodeuteroaceton und Isoxazolidin (**114**) dargestellten *N*-Isopropylidenisoxazolidiniumsalzen durchführen zu können. Sie erhielten ihn aus Hydroxylaminhydrochlorid (**115**) und 1,3-Dibrompropan (**116**), die sie unter Hinzufügen von Kaliumhydroxid in Ethanol erhitzen (Schema 2.20).



**Schema 2.20:** Darstellung von Isoxazolidin.

In Anlehnung an diese Synthese erfolgte die Darstellung von *N*-Ethoxycarbonyl-isoxazolidin (**117**)<sup>[17]</sup> sowie *N*-BOC-Isoxazolidin (**118**)<sup>[47]</sup> ausgehend von Hydroxyurethan (**119**) bzw. *N*-BOC-Hydroxylamin (**120**) (Schema 2.21).

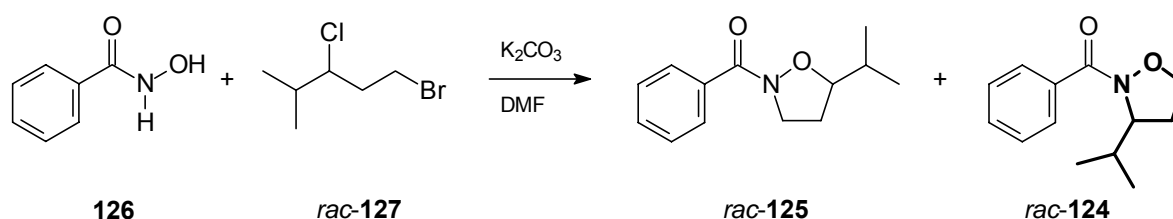


**Schema 2.21:** Darstellung von *N*-Alkyloxycarbonylisoxazolidinen.

*N*-Ethoxycarbonylisoxazolidin (**117**) benutzten Rapoport *et al.* zum Aufbau von  $\alpha$ -Aminosäureisoxazolididen **121**. Diese ergaben mit diversen Metallorganyleen entsprechende Ketone **122**,<sup>[17, 48]</sup> mit LAH lieferten sie  $\alpha$ -Aminoaldehyde **123** in guten Ausbeuten (um 90%).<sup>[49]</sup> Die hier vorgestellten Arbeiten zeigen auch die besondere Eignung der Isoxazolidide für die in der Einleitung (Schema 1.2) beschriebenen Bedürfnisse. An *N*-BOC-Isoxazolidin (**118**) wurde vom Autor der vorliegenden Arbeit eine enantiotopos differenzierende Deprotonierung versucht, um durch anschließen-

de Reaktion mit Elektrophilen chirale nichtracemische Isoxazolidine erhalten zu können.<sup>[47]</sup> Die Versuche ergaben jedoch eine Instabilität des Isoxazolidin-Ringes unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen, was auch in analoger Position an 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen beobachtet wurde.<sup>[50]</sup>

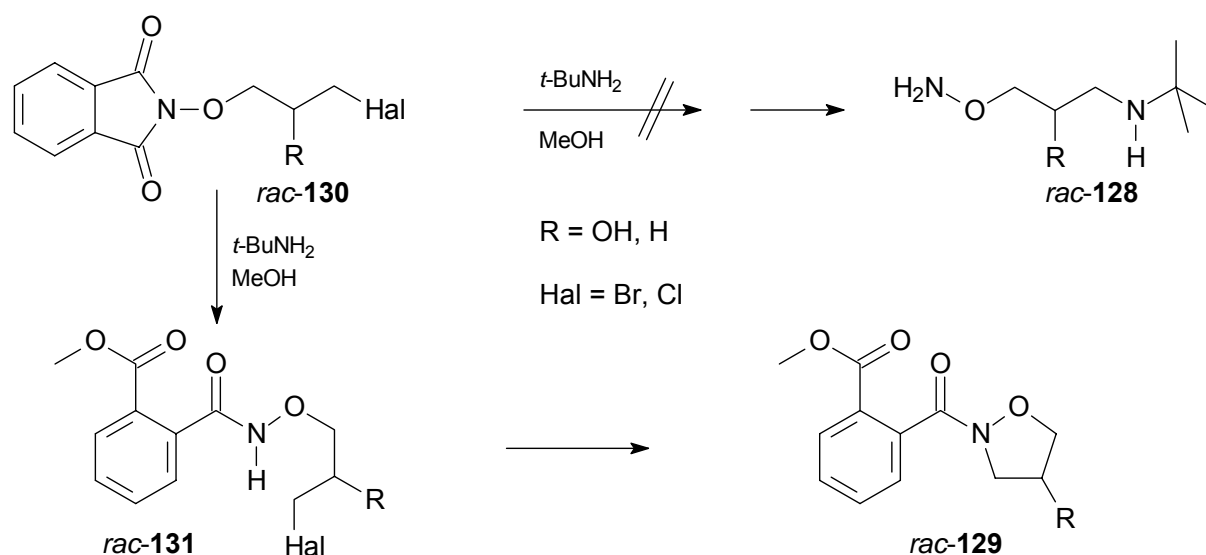
In einem japanischen Patent<sup>[16]</sup> sind Kaliumcarbonat als Base und Dimethylformamid als Lösungsmittel für die Synthese von Isoxazolidinen aus niederen Bromchloralkanen und Hydroxamsäuren sowie *N*-Hydroxysulfonamiden beschrieben. Als Beispiel soll die Synthese von *N*-Benzoyl-3-isopropylisoxazolidin (**124**) und *N*-Benzoyl-5-isopropylisoxazolidin (**125**) aus Hydroxamsäure **126** und Bishalogenid **127** dienen (Schema 2.22).



**Schema 2.22:** Synthese von regioisomeren Isopropylisoxazolidinen.

Auch wenn dieser Ansatz im Prinzip einen Zugang zu dem gewünschten 3-Isopropylisoxazolidin (hervorgehobene Teilstruktur von *rac*-**124**) darstellt, wird er aufgrund der Bildung eines Gemisches aus zwei regioisomeren Enantiomerenpaaren (*rac*-**125** und *rac*-**124**) sowie der nicht unproblematischen Synthese des Bishalogenids **127** als äußerst unattraktiv bewertet.

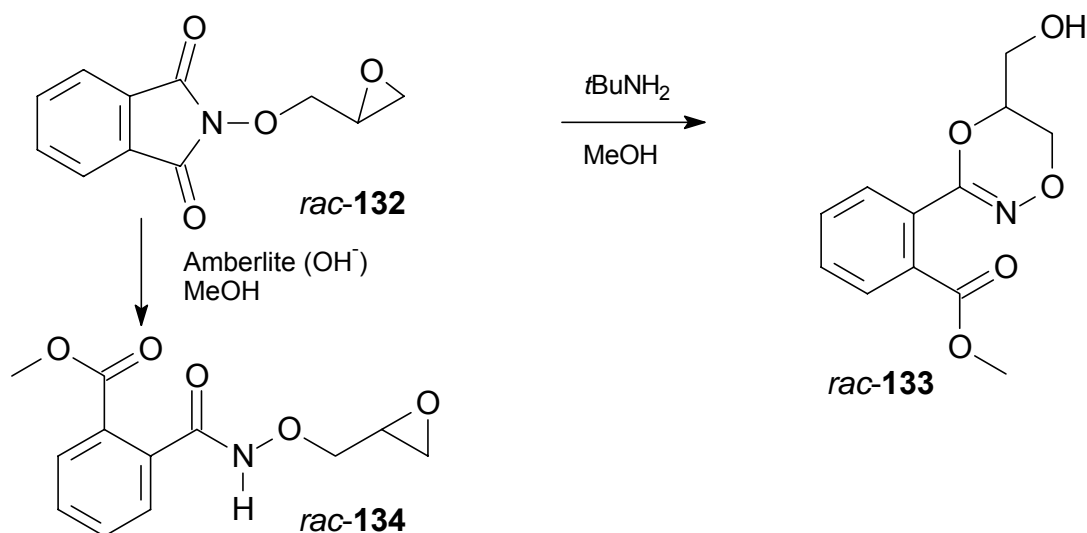
Im Rahmen ihrer Studien zur Beeinflussbarkeit des  $\beta$ -adrenergen Rezeptors untersuchten *Leclerc et al.*<sup>[18-20]</sup> die Synthese von 3-Aminooxypropanaminen *rac*-**128**. Hierbei entdeckten sie eine Möglichkeit der Darstellung von Isoxazolidinen *rac*-**129** aus *O*-substituierten *N*-Hydroxyphthalimiden *rac*-**130** (Schema 2.23).



**Schema 2.23:** Isoxazolidine aus *O*-substituierten *N*-Hydroxyphthalimiden.

Die geplante Substitution des Halogenids durch  $t\text{-BuNH}_2$  gelang nicht, stattdessen erfolgte eine basenkatalysierte Öffnung des Imids *rac-130* durch Methanol unter Bildung des Methylesters *rac-131*. Der freigewordene Stickstoff substituierte schließlich das Halogen, wodurch der Ringschluß zum Isoxazolidin *rac-129* erfolgte.

Ebenfalls unter Angriff des Imids durch Methanol statt des Oxirans durch  $t\text{-BuNH}_2$  verlief ein analoger, nicht erfolgreicher Versuch zur Darstellung der gewünschten Verbindung *rac-128* aus dem Epoxid *rac-132* (Schema 2.24).



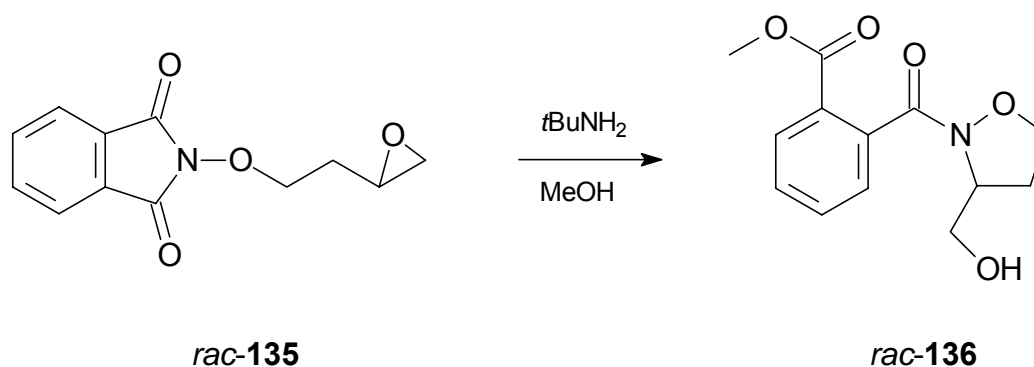
**Schema 2.24:** Reaktion von *N*-(2,3-Epoxypropoxy)-phthalimid.



Wie in Schema 2.24 gezeigt, erfolgte die weitere Reaktion nicht über den freigesetzten Stickstoff, sondern über den Carbonylsauerstoff, wodurch das 5,6-Dihydro-1,4,2-dioxazin *rac*-**133** gebildet wurde. Unter Verwendung von basischem Ionentauscher konnte das durch Methanol geöffnete Zwischenprodukt *rac*-**134** erhalten und isoliert werden, was für eine Beteiligung des *t*-BuNH<sub>2</sub> an der Cyclisierung spricht.

Die Reaktivität der Imidcarbonylgruppe wird durch die Kombination aus Konjugation mit dem aromatischen Ring und *N*-*O*-Substitution erklärt. Denn sowohl das analoge *N*-(2,3-Epoxypropyl)-phthalimid als auch das norbornenkondensierte *N*-(2,3-Epoxypropyloxy)-succinimid reagieren unter den Reaktionsbedingungen mit *t*-BuNH<sub>2</sub> unter Epoxidöffnung.

Bei Verwendung des CH<sub>2</sub>-kettenverlängerten Homologen *rac*-**135** wurde wiederum Ringschluss über den Stickstoff zum Isoxazolidin *rac*-**136** beobachtet (Schema 2.25).

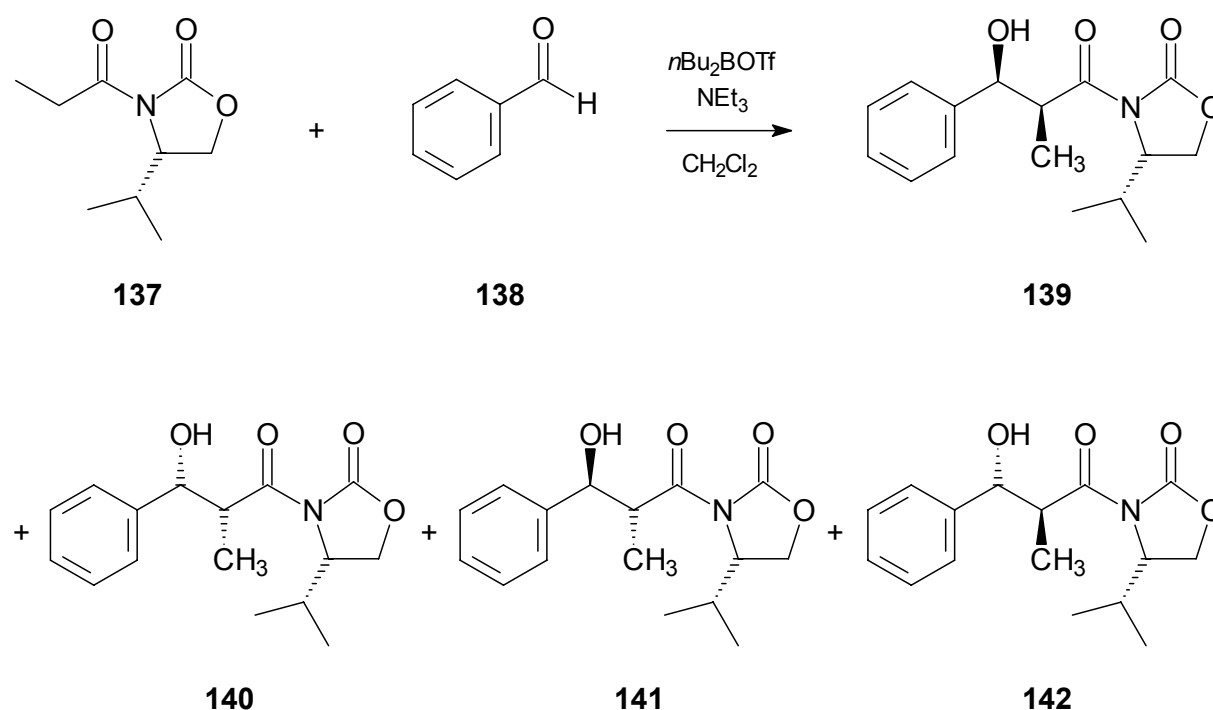


**Schema 2.25:** Reaktion von *N*-(3,4-Epoxybutyloxy)-phthalimid.

Die Reaktion verläuft sehr schnell und in nahezu quantitativer Ausbeute, was sie zu einem attraktiven Ausgangspunkt für eigene Synthesebemühungen macht. Man hat die Möglichkeit, ausschließlich 3-substituierte Isoxazolidine zu erhalten, was der Forderung nach größtmöglicher Nähe des stereogenen Zentrums zur Auxiliaranbindungsstelle entspricht. Zur Darstellung chiraler, nichtracemischer Produkte sind bei dieser Methode allerdings ebenfalls enantiomerenreine Edukte notwendig, deren leichte Bereitstellbarkeit letztlich über die Nützlichkeit des Ansatzes entscheidet.

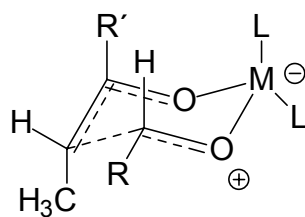
## 2.4 Aldoladditionen

Es existieren eine ganze Reihe geeigneter Auxiliare für die Aldoladdition.<sup>[8]</sup> Die erfolgreichsten dabei eingesetzten Auxiliare stellen die von *Evans et al.* eingeführten<sup>[1]</sup> Oxazolidinone dar. Bei einer typischen Reaktion erhält man aus Oxazolidinon **137** und Aldehyd **138** das *syn*-Aldolprodukt **139** in 88% Ausbeute als absolut dominierendes Stereoisomer in einem Verhältnis von 99.4 (**139**): 0.2 (**140**): 0.2 (**141**): 0.2 (**142**) bezüglich der anderen Isomere<sup>[1]</sup> (Schema 2.26).



**Schema 2.26:** Evans' Aldoladdition.

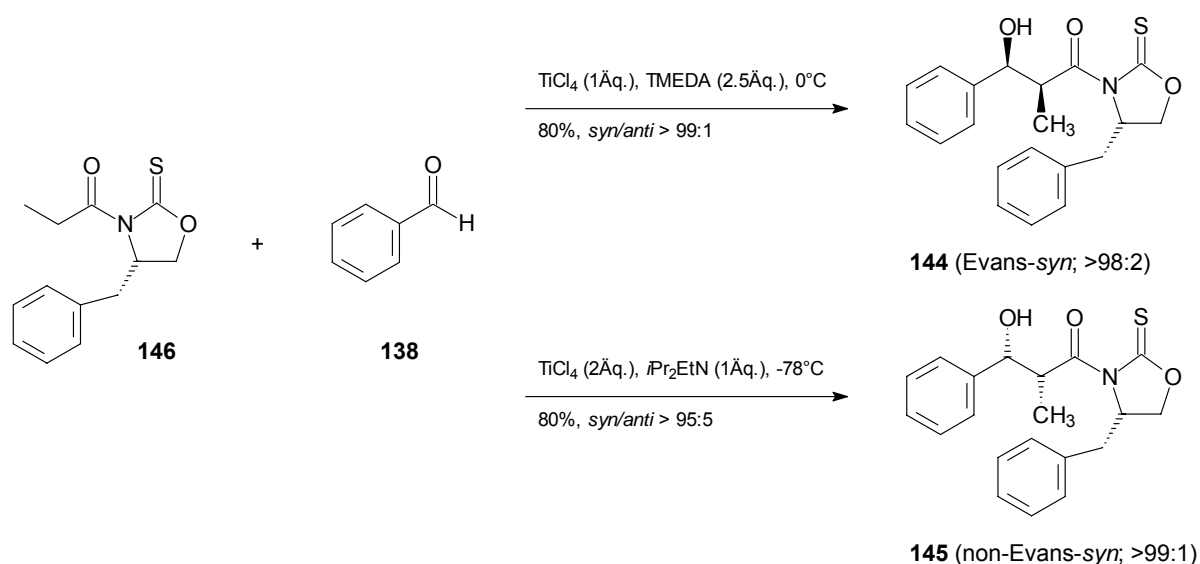
Dies gilt allerdings nur unter der Voraussetzung, dass Imid **137** als Borenolat zur Reaktion gebracht wird. Setzt man das Lithiumenolat ein, erzielt man nur noch eine Verteilung von 10.6 (**139**): 11.0 (**140**): 71.4 (**141**): 7.0 (**142**) im Produkt zugunsten eines anderen Stereoisomers.<sup>[1]</sup> Die verringerte Stereoinduktion wird auf den größeren Bindungsabstand von Li-O verglichen mit B-O und damit einen weniger kompakten Übergangszustand **143** sowie den größeren sterischen Aufwand des dialkylsubstituierten Bors verglichen mit Lithium zurückgeführt (Abbildung 2.3).<sup>[51]</sup>



143

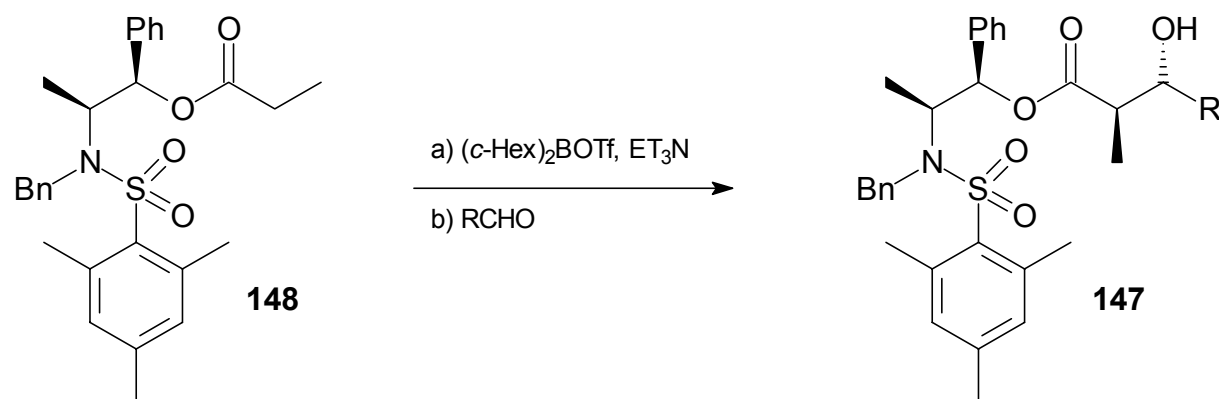
Abbildung 2.3: Übergangszustand der Aldolreaktion mit einem Z-Enolat.

Wahlweisen Zugang zu beiden *syn*-Produkten **144** oder **145** durch Änderung der Reaktionsbedingungen bietet das thiocarbonylanaloge Imid **146**<sup>[52]</sup> (Schema 2.27).

Schema 2.27: Wechsel zwischen *syn*-Produkten durch Änderung der Reaktionsbedingungen.

Je nach Menge des zur Erzeugung des Titanenolates eingesetzten  $\text{TiCl}_4$  sowie Menge und Art der Base erhält man *syn*-Produkt **144** oder **145**. Die sehr guten Selektivitäten reichen dabei fast an das Niveau der voran beschriebenen Reaktion nach *Evans* heran.

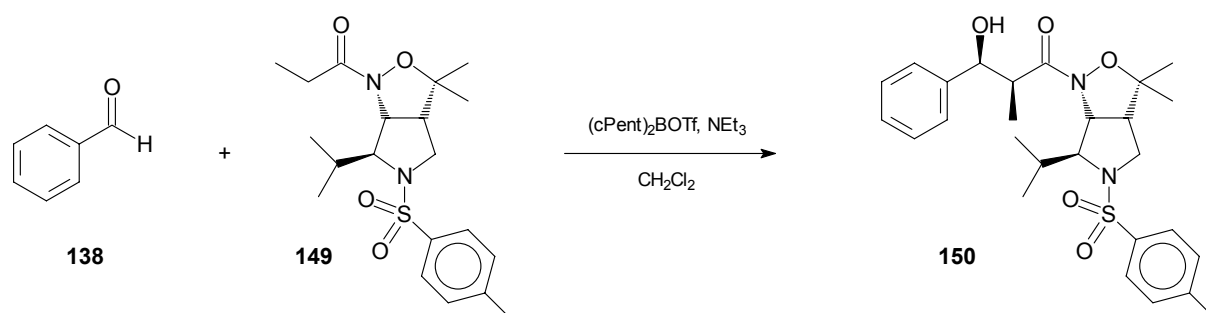
Die stark bevorzugte Bildung des *anti*-Aldoladduktes **147** wurde bei Verwendung eines aus Norephedrin erhältlichen Auxilars beobachtet<sup>[53]</sup> (Schema 2.28).



**Schema 2.28:** Auxiliar für die *anti*-selektive Aldoladdition.

Das aus Ester **148** erhaltene Borenolat reagiert mit verschiedenen Aldehyden in 90-98% Ausbeute und mit *anti/syn*-Selektivitäten von 98 : 2. Die *anti*-Isomere liegen dabei in einem Verhältnis von  $\geq 95 : 5$  vor.

All diesen Auxiliaren gemeinsam ist die nichttriviale Reetablierung einer Aldehydfunktion, deren einfache Bildung aus den Reaktionsprodukten Voraussetzung für eine iterative Reaktionsführung im Sinne von Kapitel 1 wäre. Einzige literaturbekannte Ausnahme stellt das bicyclische Isoxazolidin **93** dar, dessen Synthese in Schema 2.14 beschrieben wurde (R = Isopropyl). Mit dem aus diesem Isoxazolidin durch Acylierung mit Propionylchlorid erhaltenen Isoxazolidid **149** wurden bei Aldoladditionen *syn/anti*-Selektivitäten von 98 : 2 erzielt<sup>[10]</sup> (Schema 2.29).



**Schema 2.29:** Aldoladdition mit Isoxazolidin-Auxiliar.

---

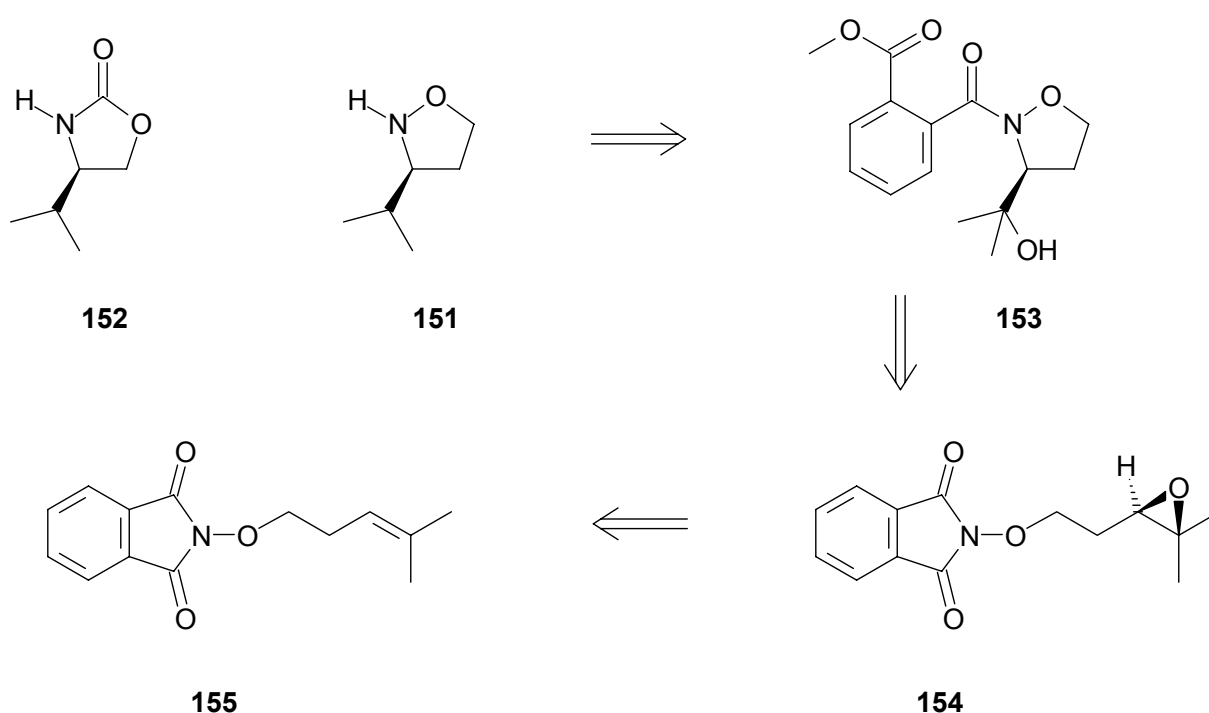
Die diastereofaciale Selektivität zugunsten des *syn*-Isomers **150** lag bei 96 : 4, die Ausbeute betrug 90%. In der zitierten Literatur wurden entsprechende Produkte aber nicht in iterativen Aldolreaktionen verwendet.

### 3 Studien zur Synthese nichtracemischer 1,2-O-N-Heterocyclen

#### 3.1 Darstellung neuer Isoxazolidine

##### 3.1.1 Synthesepfad und Darstellung der Ausgangsverbindung

Wie in Kapitel 2.3 erläutert, stellt die von *Leclerc et al.* gefundene,<sup>[19]</sup> von Epoxyphthalimiden ausgehende Cyclisierung (Schema 2.25), einen effizienten Zugang zu 3-substituierten Isoxazolidinen mit geeigneten Substitutionsmustern dar. Diese Methode wollte man daher zur Synthese von 3-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin (**151**) nutzen; die strukturelle Verwandtschaft dieser Verbindung mit dem aus Valin dargestellten Oxazolidinon-Auxiliar **152** von Evans<sup>[1]</sup> war dabei der leitende Gedanke (Abbildung 3.1).

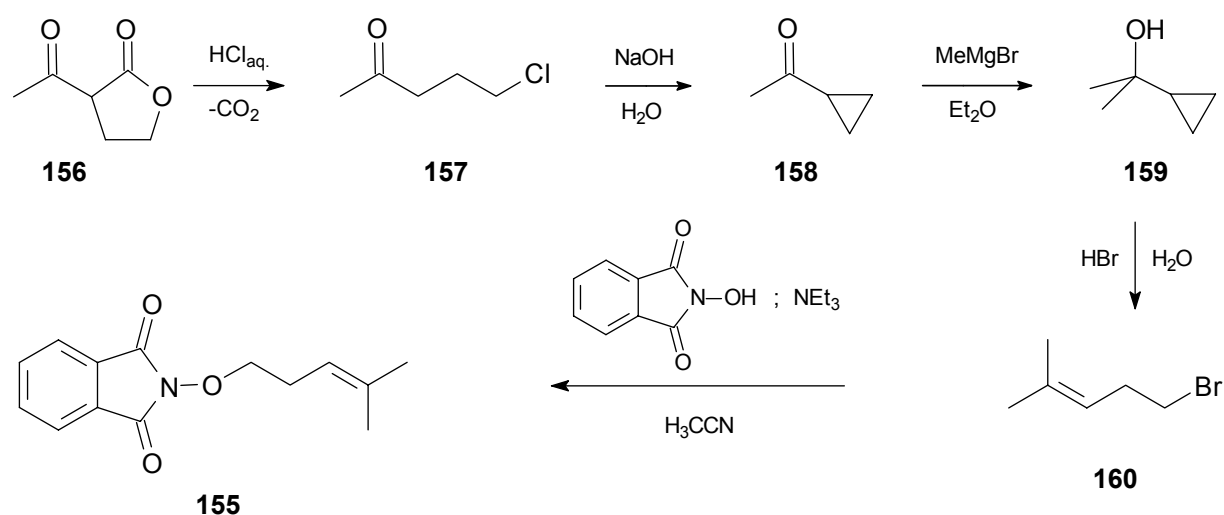


**Abbildung 3.1:** Retrosynthese von 3-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin.

Nichtracemisches 3-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin (**151**) sollte aus dem Phthalsäurederivat **153** dargestellt werden, dessen Vorläufer Epoxid **154** und letztlich Alken **155**

wären. Daraus ergeben sich drei zentrale Fragestellungen: 1) Ist eine stereoselektive Epoxidierung des Alkens **155** möglich; 2) erfolgt eine Cyclisierung des, verglichen mit den Substraten bei *Leclerc*,<sup>[19, 20]</sup> sterisch sehr viel anspruchsvolleren Oxirans **154**; 3) gelingt die Entfernung der bei der Cyclisierung entstehenden OH-Gruppe?

Zur Synthese des Alkens **155** geht man von wohlfeilem 2-Acetylbutyrolacton (**156**) aus, das durch Erhitzen mit Salzsäure unter Decarboxylierung das Chlorketon **157** liefert (Schema 3.1).<sup>[54]</sup>

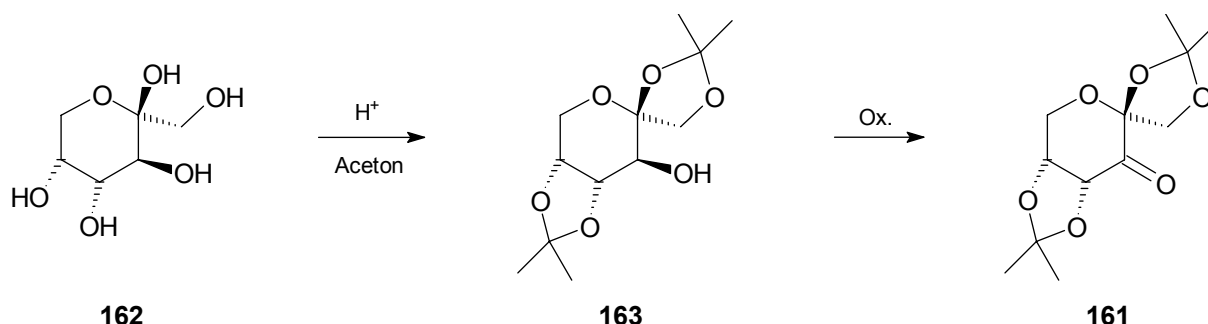


**Schema 3.1:** Darstellung von *N*-(4-Methyl-3-pentenyl)-phthalimid.

Durch Behandlung mit Natronlauge cyclisiert die Verbindung zum Methylcyclopropylketon (**158**), welches mit Methylmagnesiumbromid zum Carbinol **159** umgesetzt wird. Einwirkung von Bromwasserstoff auf **159** resultiert in der Bildung des Bromids **160**,<sup>[55]</sup> das mit *N*-Hydroxyphthalimid zum gewünschten *N*-(4-Methyl-3-pentenyl)-phthalimid (**155**) reagiert. Diese Synthesesequenz verläuft sehr einfach, schnell und in hohen Ausbeuten (40% Gesamtausbeute von **156** ausgehend über 5 Stufen).

### 3.1.2 Asymmetrische Epoxidierung von *N*-(4-Methyl-3-pentenyl-oxo)-phthalimid

Für die asymmetrische Epoxidierung des Alkens **155** wurden zunächst die auf chiralen ligandierten Metallen beruhenden Verfahren von *Jacobsen et al.*<sup>[56]</sup> sowie *Katsuki et al.*<sup>[57]</sup> in Erwägung gezogen, die auch bei der Umsetzung trisubstituierter Alkene hohe Enantiomerenüberschüsse erzeugen können.<sup>[58-60]</sup> Des Weiteren standen für diesen Zweck aus chiralen Ketonen erzeugte Dioxirane zur Auswahl.<sup>[61]</sup> Die Entscheidung zugunsten der Verwendung eines chiralen Dioxirans fiel letztlich aufgrund der einfachen und schnellen Verfügbarkeit des zugrunde liegenden, von *Shi et al.*<sup>[62]</sup> eingeführten Ketons **161**. Dessen Synthese erfolgt ausgehend von *D*-Fructose (**162**) in zwei Stufen durch Ketalisierung mit Aceton zum Isopropyliden-geschützten Alkohol **163** und dessen anschließende Oxidation (Schema 3.2).



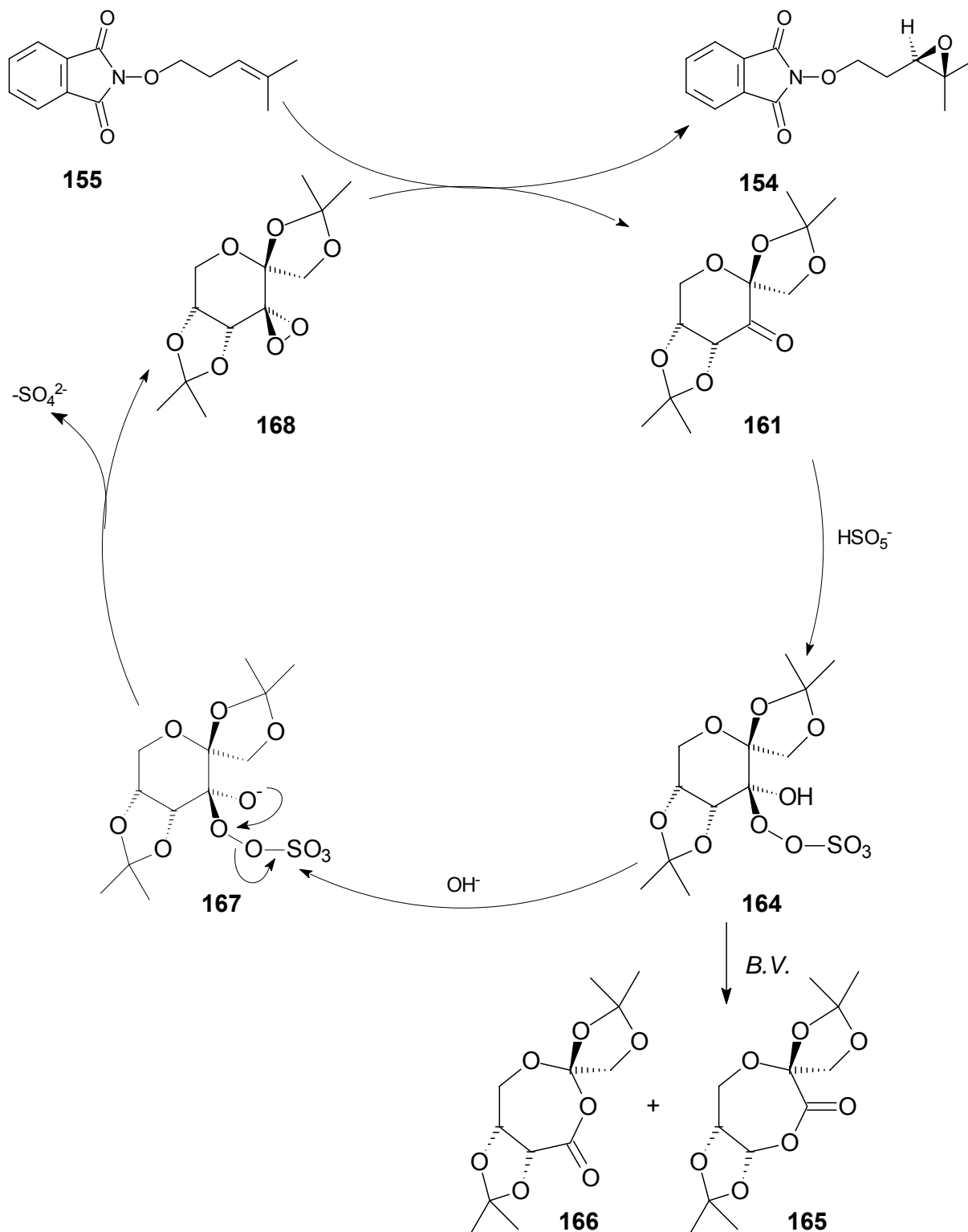
**Schema 3.2:** Synthese des chiralen Dioxiranvorläufers nach *Shi*.<sup>[62]</sup>

Die Umwandlung von **163** in das Keton **161** wurde sowohl mit PCC als auch katalytisch mit Rutheniumtetroxid durchgeführt. Die Oxidation durch Perruthenat ist aufgrund der höheren Ausbeute (98% gegenüber 93% bei PCC), der einfacheren Durchführung sowie der Chromproblematik vorzuziehen.

Die Erzeugung des Dioxirans erfolgt durch Einwirkung von als Mischsalz kommerziell erhältlichem Kaliumperoxomonosulfat (Oxone®) auf das Keton. Dabei ist die Kontrolle des pH-Wertes essentiell: Bei hohen Werten ( $pH > 11$ ) zersetzt sich Oxone, bei niedrigen Werten ( $pH < 10$ ) das Keton. Diese Zersetzung wird durch die *Baeyer-Villiger*-Reaktion (B.V.) des aus **161** durch nucleophilen Angriff von Peroxomonosul-

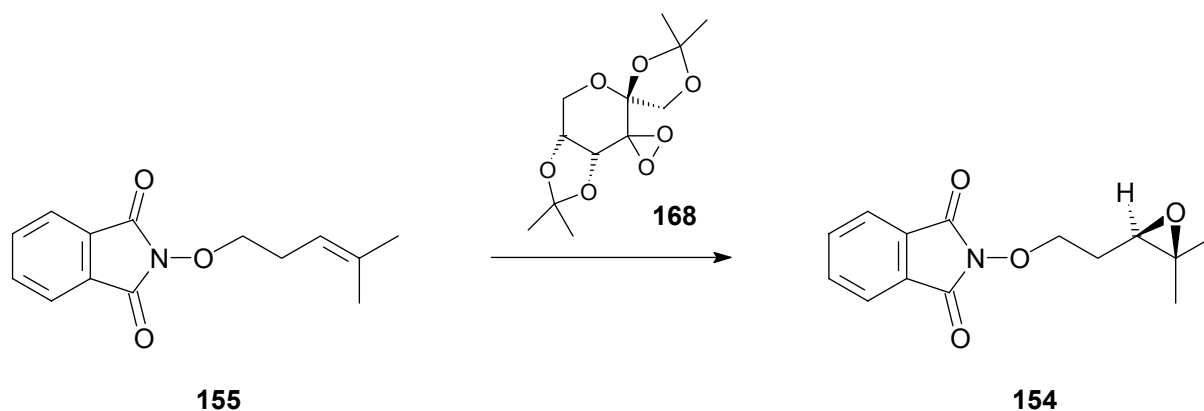


fat entstandenen Intermediats **164** erklärt<sup>[63]</sup> und führt zu den Produkten **165** und **166** (Schema 3.3).



**Schema 3.3:** Dioxiranbildung zur asymmetrischen Epoxidierung.

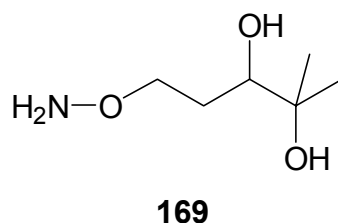
Bei einem pH von etwa 10.5 ist Oxone noch ausreichend stabil und die Deprotonierung zu **167** und dessen Weiterreaktion zum Dioxiran **168** ausreichend schnell, um von **164** ausgehende Zersetzung zu vermeiden. Bei der Epoxidierung von **155** zu **154** wird Keton **161** zurückgebildet, was eine katalytische Reaktionsführung ermöglicht. Um bei substöchiometrischem Einsatz des Ketons eine vorzeitige Zersetzung des Peroxomonosulfats zu vermeiden, muss die Oxone-Zugabe dem Reaktionsablauf gemäß erfolgen. Dies wurde über eine Dosierpumpe realisiert. Als Ausgleich für die pH-beeinflussende Wirkung des Oxones erfolgte parallel eine Zugabe von Kaliumcarbonatlösung. Die bereits angesprochenen Salze sowie Na<sub>2</sub>EDTA als Chelator oxonezersetzungsfördernder Metallionen und Natriumtetraborat als Puffer machen eine Reaktionsführung in wässrig-organischer Mischphase notwendig. Um ausreichende Durchmischung zu gewährleisten, wurde außerdem Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Phasentransferkatalysator zugesetzt. Auf diese Weise gelang die Epoxidierung von **155** zum chiralen Oxiran **154** mittels des *in situ* erzeugten **168** (Schema 3.4).



**Schema 3.4:** Asymmetrische Epoxidierung mit chiralem Dioxiran.

Die Ausbeuten an Epoxid **154** lagen mit den anfangs gewählten, aus Arbeiten von Shi<sup>[63-65]</sup> abgeleiteten Bedingungen bei 55-60%. Für das Auftreten eines sehr polaren Nebenprodukts konnte später eine mögliche Erklärung gefunden werden. Die Reisolierung von Edukt bedeutete eine für vollständigen Umsatz innerhalb des vorgege-

benen Zeitrahmens ungenügende Reaktionsgeschwindigkeit bei dieser Temperatur und/oder eine zu geringe Dioxiranmenge. Dies war Anlass zur Erhöhung der Temperatur von  $-5^{\circ}\text{C}$  (tiefste Temperatur, bei der noch alle Komponenten in Lösung waren) auf  $0^{\circ}\text{C}$ , was noch ohne Veränderung am Drehwert des Produkts möglich war. Die Ausbeute stieg dadurch auf rund 80 %. Zur Überprüfung, ob während der Reaktion das gesamte Keton in Dioxiran überführt vorlag, erhöhte man die Oxone-Konzentration in der zugetropften Lösung. Dies führte zu einem dramatischen Einbruch der Ausbeute. Es bildete sich vermehrt das sehr polare Nebenprodukt, das aus dem Reaktionsgemisch durch Entfernen der flüchtigen Anteile und Extraktion des festen Rückstands mit Ether isoliert werden konnte. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale sprechen für das oxirangeöffnete und aus dem Phthalimid freigesetzte Hydroxylamin **169** (Abbildung 3.2).



**Abbildung 3.2:** Zersetzungsprodukt bei der Epoxidierung.

Das gleiche Nebenprodukt bildete sich in erheblicher Menge bei Verringerung der Keton-Konzentration auf 0.2 Äquivalente unter Beibehaltung der Reaktionszeit und Oxone-Konzentration für 0.3 Äquivalente Keton. Offensichtlich ist Oxone entscheidend an der Zersetzung beteiligt. Ist dessen Konzentration in der Reaktionsmischung gering, da noch ausreichend freies Keton zur Dioxiranbildung (und damit zum Oxone-Verbrauch) vorhanden ist, findet Zersetzung des Produkts nur in geringem Maße statt, die Ausbeuten sind hoch. Nach Sättigung des Keton/Dioxiran-Kreislaufs nimmt die Oxone-Konzentration und auch die Zersetzung des Produkts dramatisch zu. Dies erklärt auch die Abnahme der Ausbeute bei Verwendung nicht frisch rekristallisierten Ketons. Da dieses sich bei Lagerung langsam zersetzt, erodierten die Ausbeuten

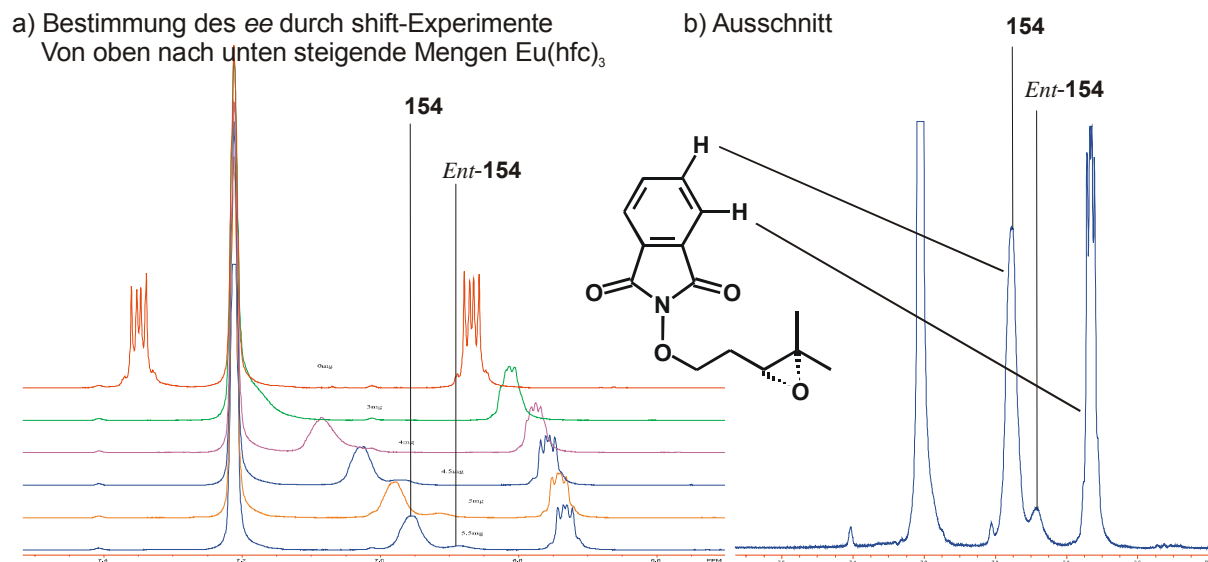
mit zunehmendem Alter des Ketons aufgrund zu hoher Oxone-Konzentration in der Reaktionsmischung.

Als organische Lösungsmittelkomponente wurde anfangs eine Mischung von Acetonitril und Dimethoxymethan im Verhältnis 1:2 verwendet, da *Shi et al.* an ihren Testsubstraten damit leicht höhere Enantiomerenüberschüsse erzielten als mit Acetonitril alleine. Dies trifft im hier vorliegenden Fall im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht zu. Die Drehwerte blieben vom Wechsel zu Acetonitril als organische Lösungsmittelkomponente unbeeinflusst. Die Ausbeute hingegen stieg dadurch an.

Ein letzter Faktor für die Optimierung der Ausbeute war die Extraktion des Produkts aus der wässrig-organischen Mischphase. Diese wurde mit Petrolether ausgeführt, da Ether eine inakzeptable Menge Verunreinigungen mit extrahierte. Bei Petrolether unterblieb diese Coextraktion. Allerdings ist das Produkt in PE nicht sonderlich gut löslich, was eine dreifache Extraktion mit großen Petrolethermengen notwendig machte. Letzte Reste des Produkts wurden aus Praktikabilitätsgründen nicht extrahiert. Bei der Isolierung des homologen Epoxids waren die dadurch auftretenden Schwierigkeiten so groß, dass andere Extraktionsmittel untersucht wurden (Text zu Schema 3.29). Der dabei herausragende MTBE zeigte sich auch hier als sehr gut geeignet. Die Extraktion wurde daraufhin mit MTBE ausgeführt. Durch all diese Optimierungsarbeit konnten die Ausbeuten in der Epoxidierung von **155** zu **154** (Schema 3.4) bis auf 95 % gesteigert werden.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Experimente unter Zusatz von Shift-Reagenzien durchgeführt. Das aus Alken **155** durch Oxidation mit Dimethyldioxiran erhaltene Epoxid *rac*-**154** wurde zunächst mit steigenden Mengen  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  versetzt, wobei eine zunehmende Verschiebung der Signale, besonders im Bereich der Aromaten-Protonen beobachtet werden konnte. Die gleiche Konzentrationsreihe wurde mit dem nichtracemischen Produkt der asymmetrischen Epoxidierung durchgeführt. Dabei zeigte sich eine für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses besonders geeignete Aufspaltung des Signals der 3/3'-Protonen im

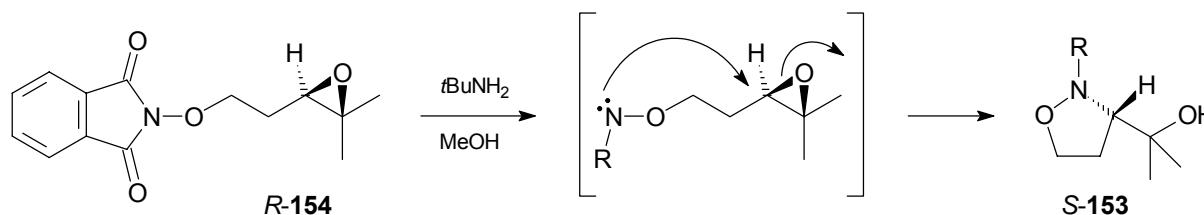
aromatischen Teil des Phthalrestes unter Zugabe von 5.5 mg  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  (16.5 mol%) zu einer Lösung von 7.3 mg **154** in 0.7 ml Deuterobenzol (Abbildung 3.3).



**Abbildung 3.3:** Shift-Experimente zur Bestimmung des ee von **154**.

Aus der Integration der Signale lässt sich ein ee von 86% ableiten. Da die Signale nicht basisliniengetreunt erhalten werden konnten, wurde diesen ein Kurvenverlauf angepasst und die darunter liegenden Flächen getrennt integriert.

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration am Oxiran **154** erfolgte rekursiv von der Absolutkonfiguration des Isoxazolidins **153** ausgehend. Dieses wurde als *S*-konfiguriert ermittelt (Kapitel 4.1.2). Daraus ergibt sich unter Annahme einer *Walden*-Umkehr im Verlauf des  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Cyclisierungsschrittes eine *R*-Konfiguration des Oxirans **154** (Schema 3.5).

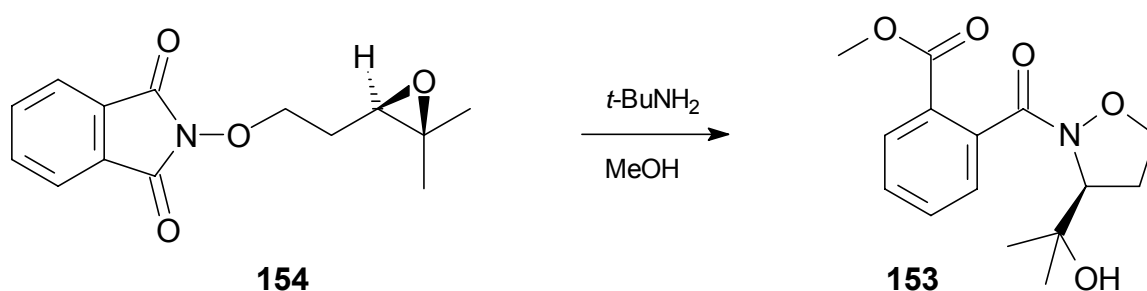


**Schema 3.5:** Bestimmung der Absolutkonfiguration am Oxiran **154**.

### 3.1.3 Cyclisierungsreaktion und Freisetzung des Isoxazolidins

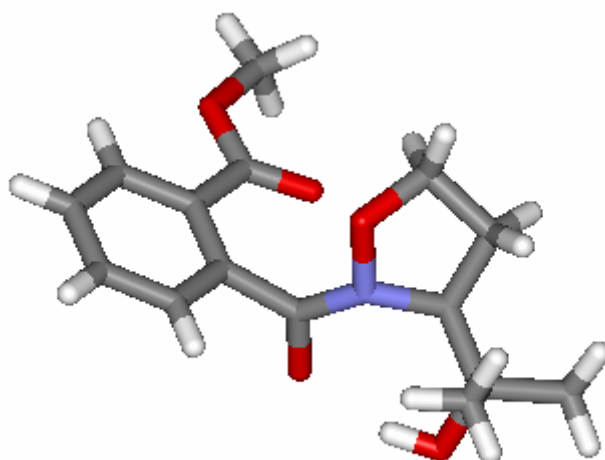
#### *Cyclisierung*

Die Cyclisierung des Epoxids **154** wurde in Methanol unter Zusatz von 1 mol% *t*-BuNH<sub>2</sub> versucht. Bereits nach einer Stunde konnte dünnenschichtchromatographisch vollständiger Umsatz zu einem Produkt festgestellt werden. Nach Entfernen der flüchtigen Anteile erhielt man Isoxazolidin **153** als ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit erstarrte (Schema 3.6).



**Schema 3.6:** Cyclisierung zum Isoxazolidin **153**.

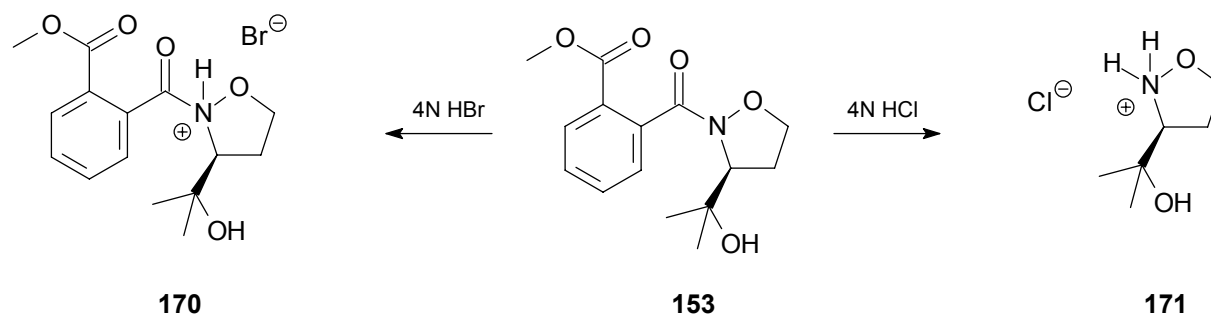
Die beiden Methylgruppen am Oxiran stellen also für den nucleophilen Angriff keine Behinderung dar. Durch Kristallisieren aus Toluol, erhielt man analysenreine Kristalle, deren Röntgenstrukturdaten im Anhang (Kapitel 7.1) zusammengestellt sind (Abbildung 3.4).



**Abbildung 3.4:** Kristallstruktur des Isoxazolidins **153**.

### Freisetzung des N-H-Isoxazolidins

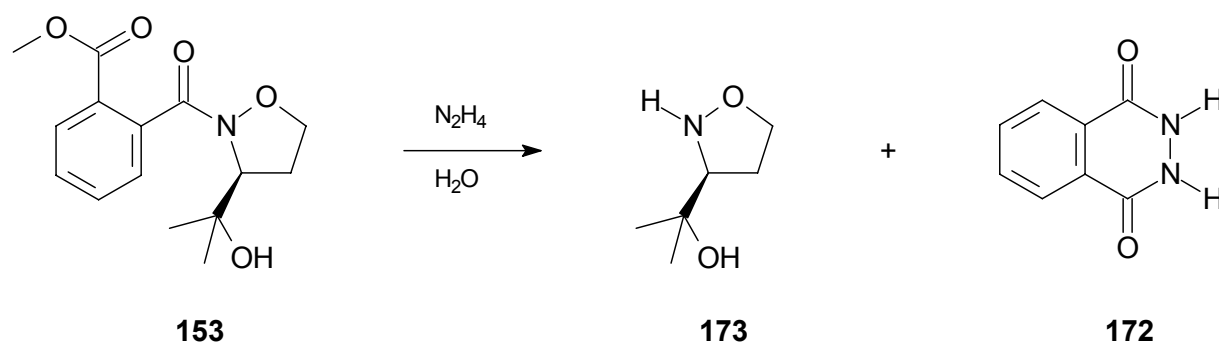
Die zur Synthese beliebiger Isoxazolidide aus Säurechloriden notwendigen freien Isoxazolidine sollten hydrolytisch aus dem Phthalsäurederivat **153** zugänglich sein; dazu wurde dieses in parallelen Versuchen mit Salzsäure sowie Bromwasserstoffsäure 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt (Schema 3.7).



**Schema 3.7:** Saure Hydrolyse des Phthalisoxazolidids.

Bei der Behandlung mit Bromwasserstoffsäure erfolgte während dieser Reaktionszeit nur in geringem Maß eine hydrolytische Spaltung. Der Hauptteil des Edukts wurde als Hydrobromid **170** isoliert. Bei der Behandlung mit Salzsäure verlief die Reaktion vollständig zum Isoxazolidin-Hydrochlorid **171**. Dieses ist aufgrund seiner hygroskopischen Eigenschaften und langsamer Selbstzersetzung als Lagerform weniger geeignet als das Phthalsäurederivat und sollte nur in zeitlicher Nähe zur Weiterverarbeitung hergestellt werden. Aus dem durch Rekristallisieren (MeOH/EE) gereinigten Hydrochlorid **171** wird bei Acylierungen das freie Isoxazolidin durch die zugesetzte Base *in situ* erzeugt.

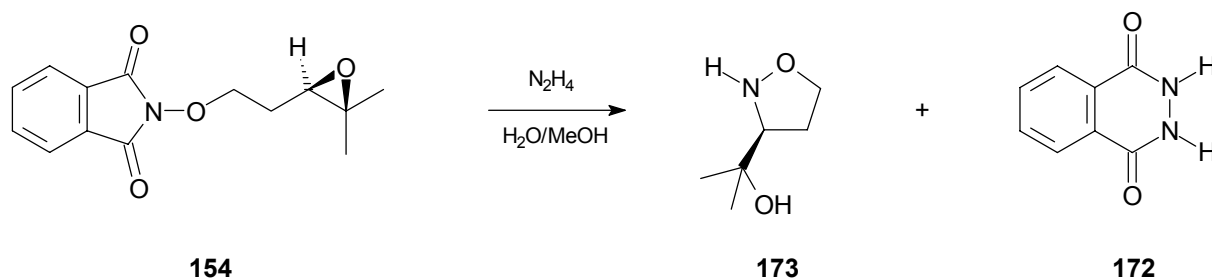
Daneben wurde noch die Freisetzung durch Hydrazin untersucht. Dazu versetzte man das Phthalsäurederivat **153** mit Hydrazinhydrat und erhitze zum Rückfluss (Schema 3.8).



**Schema 3.8:** Nucleophile Abspaltung des Isoxazolidins.

Nach 24 Stunden filtrierte man von gebildetem Phthalhydrazid (**172**) ab und isolierte das Isoxazolidin **173** durch Extraktion mit Ether in 75 % Ausbeute.

Um die Reaktionssequenz weiter zu vereinfachen, entwickelte man den Plan, in einer Eintopfreaktion die Cyclisierung des Epoxids **154** mit Hydrazin als Nucleophil einzuleiten und durch die mögliche Weiterreaktion zum Phthalhydrazid (**172**) das gebildete Isoxazolidin **173** abzuspalten (Schema 3.9).



**Schema 3.9:** Cyclisierende Abspaltung mit Hydrazin.

Die Hydrazinhydratlösung wurde dem in Methanol gelösten Epoxid zugefügt. Nach 2 Stunden bei 60°C konnte **173** in über 82% Ausbeute isoliert werden.

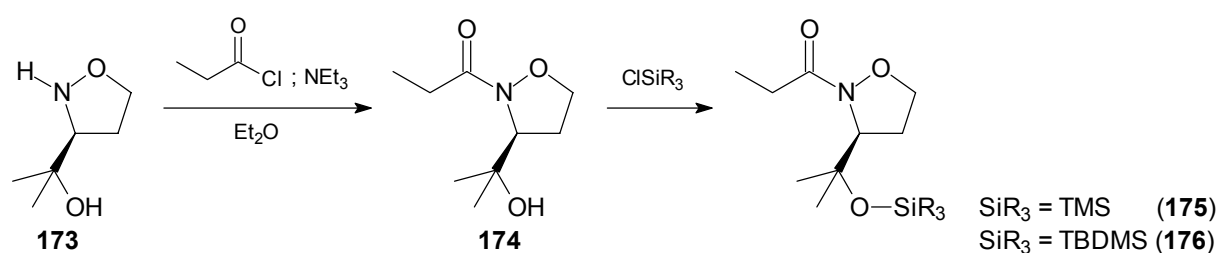
Im Kontext der gewünschten Desoxygenierung war diese Reaktion strategisch nicht interessant, da alle Transformationen am Isoxazolidin-Auxiliar vor Abspaltung erfolgen sollten, um nicht für jeden Aldolbaustein neu optimieren oder gar entwickeln zu müssen. Aber neben dem grundsätzlichen Interesse an der Reaktivität des Systems ergab sich im Zusammenhang mit Oxazinanen noch eine weitere Bedeutung für diese Reaktion (Schema 3.32).



### 3.1.4 Maskierung des Seitenkettensauerstoffs

Nachdem man das Isoxazolidin-Grundgerüst aufgebaut hatte, wollte man die Modifizierung der Seitenkette durchführen. Da sich die Bereitstellung einer Methode für die Desoxygenierung zur gewünschten Isopropylgruppe (Abbildung 3.1) langwieriger und umständlicher als zunächst angenommen gestaltete (siehe Kapitel 3.1.5), versuchte man parallel dazu auch den Sauerstoff in der Seitenkette so zu maskieren, dass dennoch Aldoladditionen mit diesen Isoxazolidinen als Auxiliaren ungestört möglich sein sollten.

Dafür acylierte man zunächst den Stickstoff des 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidins (**173**) mit Propionylchlorid in 90 % Ausbeute (Schema 3.10).

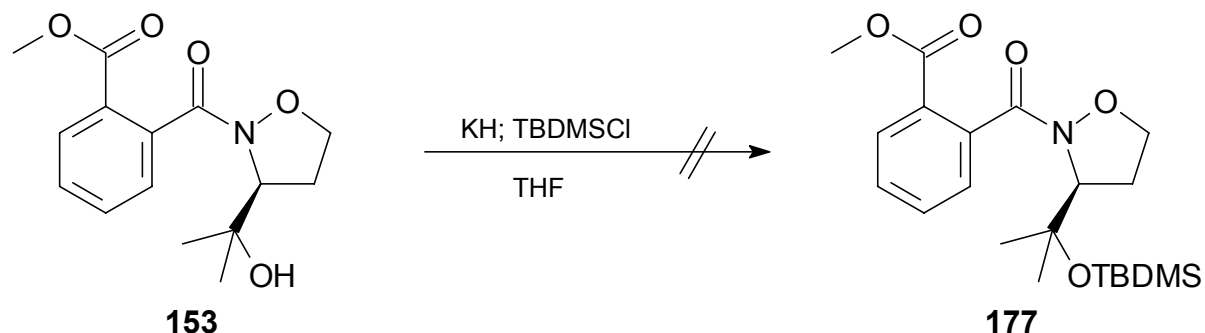


**Schema 3.10:** Schutz des Seitenkettensauerstoffs mit Trialkylsilylgruppen.

Bei dem durch diese Reaktion erhaltenen N-Propionyl-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**174**) wurde anschließend versucht, den Sauerstoff in der Seitenkette mit einer Trialkylsilylgruppe zu versehen. Mit Trimethylchlorsilan gelang dies in 78 % Ausbeute, gleichwohl betrachtete man das dargestellte N-Propionyl-3-(1-trimethylsilyloxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**175**) nur als *tool*-Substanz: Aufgrund der bekannt leichten Abspaltbarkeit der TMS-Gruppe würde ein derartiges Auxiliar in Aldolreaktionen wahrscheinlich selbst reaktiv und damit nicht sinnvoll einsetzbar sein. Die Ergebnisse bei einer Überprüfung seiner Einsetzbarkeit in der Aldolreaktion lieferten dafür die Bestätigung.

N-Propionyl-3-(1-*t*-butyldimethylsilyloxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**176**) konnte auf diesem Weg nur in unbefriedigender Ausbeute erhalten werden. Nach 24 Stunden isolierte man davon 17% neben 40% Edukt und nicht identifizierten Nebenpro-

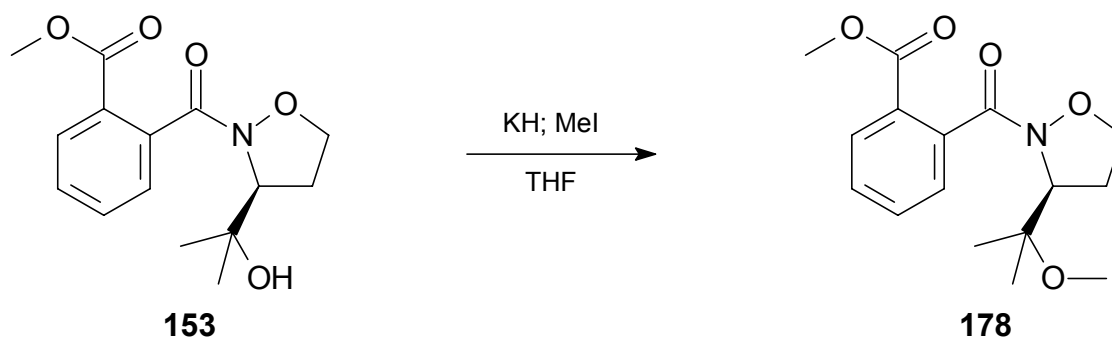
dukten. Man versuchte daher, die TBDMS-Gruppe bereits am Phthalsäurederivat **153** einzubringen (Schema 3.11).



**Schema 3.11:** Versuchte Darstellung von O-TBDMS-**153**.

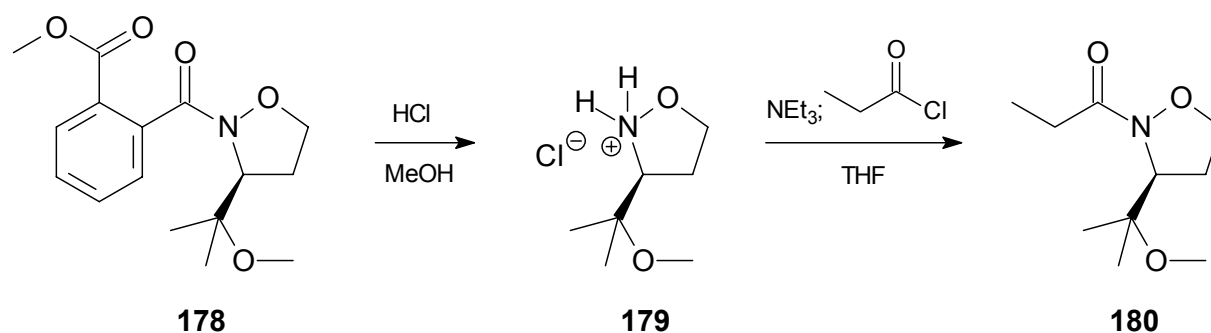
Die Umsetzung zum geschützten Isoxazolidin **177** fand jedoch nicht statt. Da das mit KH erzeugte Anion unter den Reaktionsbedingungen stabil ist, wie dessen spätere Methylierung (Schema 3.12) zeigte, liegt das Problem vermutlich in der Zugänglichkeit des Sauerstoffs. Diese scheint noch geringer zu sein als im Fall des Propionylisoxazolidids **174**, das wie beschrieben nur sehr langsam in geringer Menge umgesetzt wurde (Schema 3.10).

Als weitere Möglichkeit, den Sauerstoff der Seitenkette zu maskieren, wurde dessen Methylierung untersucht. Dafür ging man wieder vom Alkohol **153** aus, erzeugte mit KH das Alkoholat und versetzte mit Methyljodid (Schema 3.12).



**Schema 3.12:** Methylierung des Seitenkettensauerstoffs im Phthalsäurederivat **153**.

Die Reaktion zum Methylether **178** verlief glatt und in stets guten Ausbeuten um 90 %. Die Abspaltung des Phthalsäure-Restes und die Acylierung des freien Isoxazolidins sollten wie im *O*-unsubstituierten Fall durchgeführt werden. Der in Methanol und 4N Salzsäure gelöste Ether **178** war nach 4 Stunden unter Rückfluss jedoch erst zu einem kleinen Teil umgesetzt, ähnlich dem Ergebnis mit Bromwasserstoffsäure beim nicht methylierten Substrat. Erst nach 24 Stunden konnte vollständiger Umsatz zu Isoxazolidiniumchlorid **179** dünnschichtchromatographisch festgestellt werden (Schema 3.13).



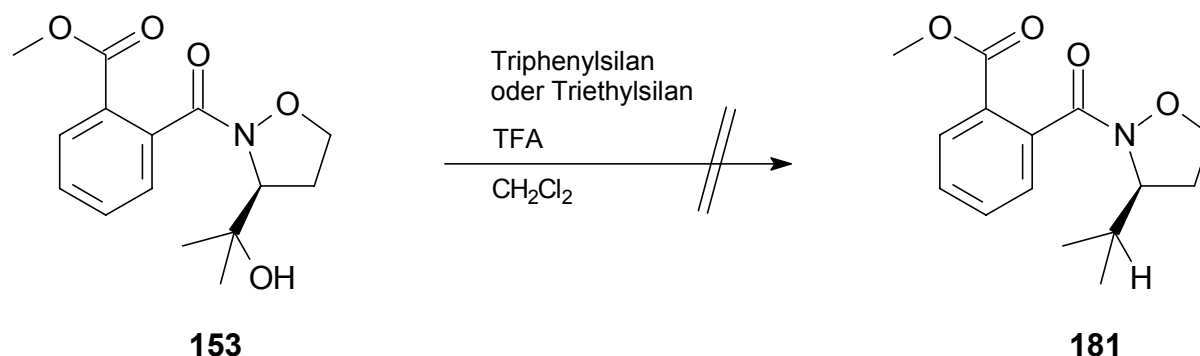
**Schema 3.13:** Synthese von *N*-Propionyl-3-[(1-methoxy-1-methyl)-ethyl]-isoxazolidin (**180**).

Aus dem in bis zu 98 % Ausbeute isolierten Hydrochlorid **179** wurde durch Einwirkung von Triethylamin *in situ* das freie Isoxazolidin erhalten, welches mit Propionylchlorid glatt zum Propionamid **180** mit einer Ausbeute von 94 % umgesetzt werden konnte. Letzteres wurde für verschiedene Versuche zur Aldoladdition verwendet (Kapitel 4.1).

### 3.1.5 Desoxygenierungsversuche zum 3-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin

Um das dem von Valin abgeleiteten *Evans*-Auxiliar direkt entsprechende Isoxazolidin-Analogon zu erhalten, wurde die Entfernung der Hydroxygruppe in der Seitenkette des Isoxazolidins untersucht. Hierzu zog man zuerst Bedingungen für eine ionische Hydrogenierung mit Silanen als Hydrid-Donoren heran. Ester und Amide bleiben nach der Literatur davon unberührt, über das Verhalten von Isoxazolidinen ist nichts bekannt. Prinzipiell wird diese Hydrogenierung durch Bildung eines Car-

bokations nach Protonierung eines geeigneten Vorläufers eingeleitet. Da Isoxazolidine unter sauren Bedingungen stabil sind, sollten von dieser Seite keine Probleme zu erwarten sein. Die Stärke und Konzentration der zur Protonierung verwendeten Säure muss auf den Hydrid-Donor abgestimmt sein, da es sonst zur Reaktion der beiden Reagenzien miteinander kommt.<sup>[66]</sup> Im Fall eines tertiären, benzylichen Alkohols reichte eine 2.3 M Lösung von Trifluoressigsäure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  um mit  $\text{Et}_3\text{SiH}$  nach 30 Minuten bei RT vollständige Desoxygenierung zu bewirken.<sup>[67]</sup> 3-Ethyl-3-pentanol konnte mit Triphenylsilan und 1.5 M Trifluoressigsäure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ebenfalls bei RT zu 3-Ethyl-pentan umgesetzt werden.<sup>[68]</sup> Da bei der sauren Hydrolyse zur Freisetzung des Isoxazolidins (Schema 3.7) keinerlei Nebenprodukte aus  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktionen oder Eliminierungen an der Seitenkette auftraten, versuchte man die Desoxygenierung des Alkohols **153** mit 3 M Trifluoressigsäure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Schema 3.14).

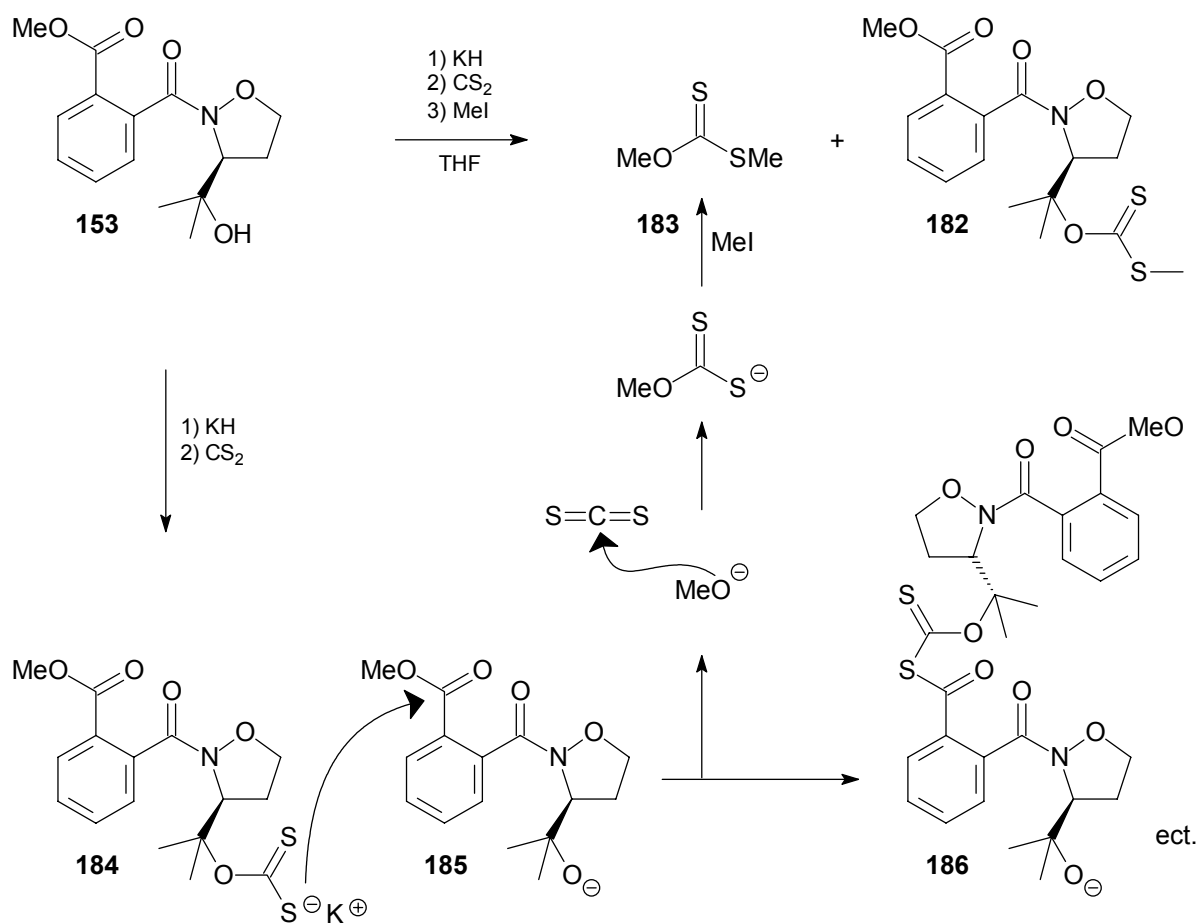


**Schema 3.14:** Ionische Desoxygenierung mit Silanen.

Leider ergab sowohl die Anwendung von Triphenylsilan als auch die des besseren Hydrid-Donors Triethylsilan keine Reaktion zum Desoxygenierungsprodukt **181**. Nach 24 Stunden erfolgte jeweils die Reisolierung der Hauptmenge des unverändert vorliegenden Edukts. Die silanvermittelte Hydridübertragung zur ionischen Desoxygenierung schien hier nicht das geeignete Verfahren. Es wurde daher nach anderen Bedingungen zur Entfernung der OH-Gruppe gesucht.

Es existieren einige Verfahren zur radikalischen Desoxygenierung, die von am Sauerstoff derivatisierten Verbindungen ausgehen.<sup>[69]</sup> So verläuft etwa die von *Barton* und

McCombie entwickelte<sup>[70]</sup> Methode zur Desoxygenierung von Alkoholen über O-Alkylthiocarbonyl-Derivate. Um ein solches, für das Verfahren geeignetes Ausgangsmaterial zu synthetisieren, ging man vom Alkohol **153** aus, deprotonierte ihn mit KH und versetzte dann nacheinander mit Schwefelkohlenstoff sowie Methyliodid (Schema 3.15).

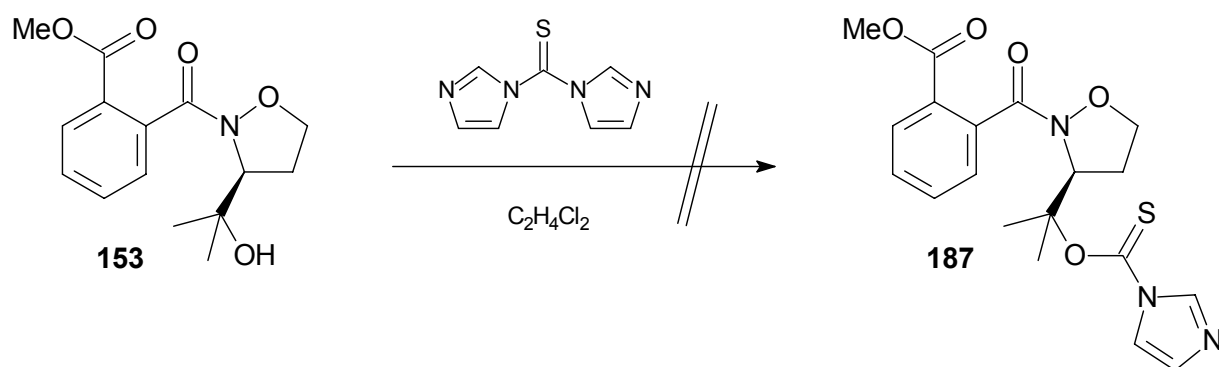


**Schema 3.15:** Geringe Ausbeute bei Bildung des Xanthogenats **182**.

Das gewünschte Xanthogenat **182** wurde jedoch lediglich in Spuren gebildet. Dagegen konnte man in größerer Menge das Nebenprodukt **183** isolieren. Dessen Bildung ist eingeleitet durch eine vom Zwischenprodukt **184** verursachte Esterspaltung am deprotonierten Edukt **185** zu erklären. Das dabei freigesetzte Methanolat greift ebenfalls Schwefelkohlenstoff an, Reaktion mit Methyliodid führt dann zu **183**. Das zunächst gebildete Dimer **186** reagiert zu einem nicht trennbaren Gemisch von Verbin-

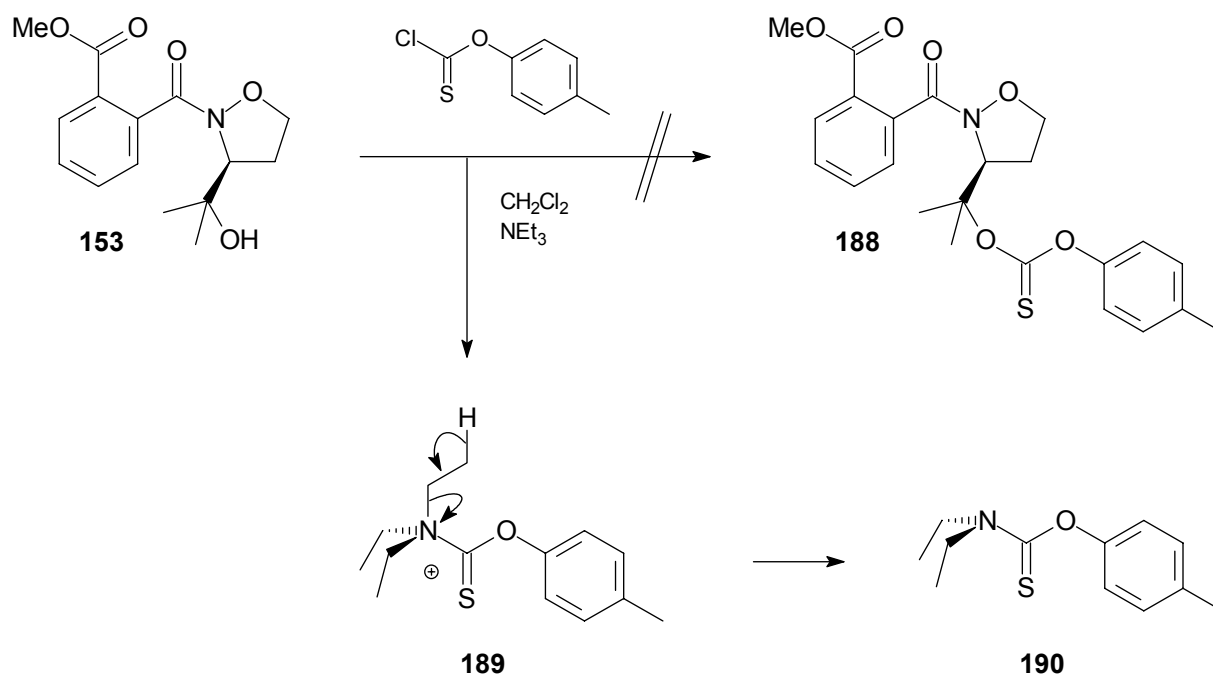
dungen weiter. Durch gleichzeitige Zugabe von Schwefelkohlenstoff und Methyljodid zum Oxy-Anion **185** sollte die Zeitspanne verkleinert werden, in der Zwischenprodukt **184** Esterspaltung verursachen kann. Das gewünschte Produkt **182** konnte dennoch nur in 6.6% Ausbeute isoliert werden, was diese Route völlig uninteressant macht.

Ein anderer Weg, zu einem für die *Barton-McCombie*-Reaktion geeigneten Edukt zu gelangen, ist die Reaktion des Alkohols **153** mit Thiocarbonyldiimidazol (Schema 3.16).



**Schema 3.16:** Versuchte Umsetzung mit Thiocarbonyldiimidazol.

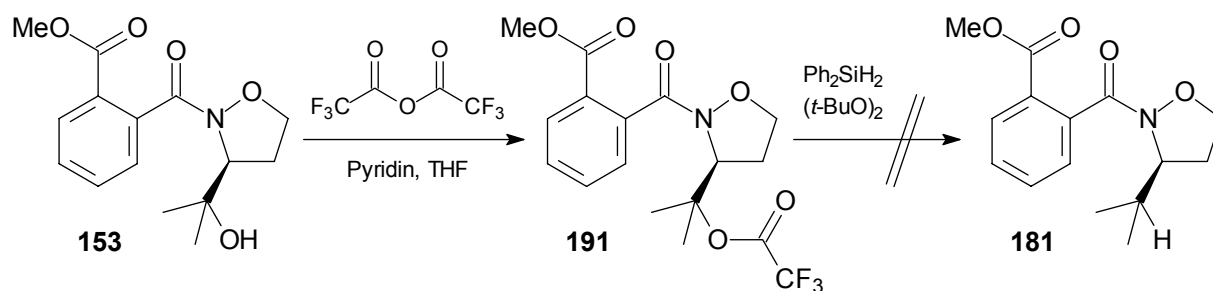
Man nutzt dabei die gute Qualität des aromatischen Imidazols als Abgangsgruppe. Allerdings konnte in wiederholten Versuchen nie Produkt **187** beobachtet werden. Stets erfolgte die vollständige Reisolierung des Edukts **153**. Dieser mangelhaften Reaktivität der OH-Gruppe wollte man schließlich mit einer Steigerung der Reaktivität an der Thiocarbonyl-Gruppe begegnen. Als Reagenz wurde Chlorthioameisensäure-*O-p*-tolylester gewählt (Schema 3.17).



**Schema 3.17:** Versuchte Umsetzung mit Chlorameisensäureester.

Doch auch diese Versuche erbrachten keinen Erfolg. Das gewünschte Derivat **188** bildete sich nicht. Stattdessen isolierte man in 95% Ausbeute das aus Triethylamin und dem Chlorameisensäureester durch Eliminierung von Ethen aus **189** gebildete **190**. Das Edukt **153** erhielt man unverändert zurück. Um den Nebenreaktionsweg auszuschließen setzte man statt Triethylamin Pyridin als Hilfsbase ein, wodurch die Bildung von Nebenprodukten während der Reaktionsdauer unterblieb. Das Edukt allerdings lag wiederum unverändert vor und wurde reisoliert.

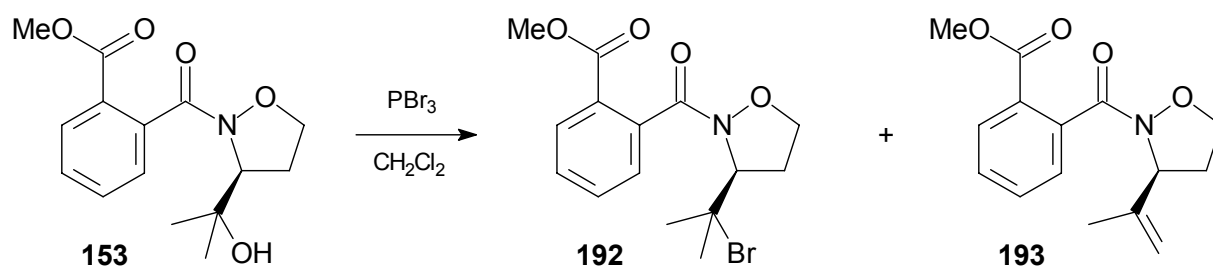
Neben den Thiocarbonyl-Verbindungen können auch bestimmte Ester für die radikalische Desoxygenierung eingesetzt werden;<sup>[69]</sup> beispielsweise Trifluoracetate, deren Reduktion mit  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  als Quelle für Wasserstoff-Radikale erfolgen kann.<sup>[71]</sup> Zur Synthese des Trifluoracetats **191** wurde der Alkohol **153** mit Trifluoressigsäureanhydrid zur Reaktion gebracht (Schema 3.18).



**Schema 3.18:** Desoxygenierungsversuch über das Trifluoracetat **191**.

Die Bildung von **191** erfolgte in quantitativer Ausbeute. Zur Reduktion versetzte man den Ester in Diphenylsilan mit Di-*t*-butylperoxid und erhitzte auf 130°C. Das Edukt wurde dabei teilweise zersetzt, das gewünschte, in der Seitenkette reduzierte Isoxazolidin **181** konnte nicht beobachtet werden.

Eine weitere Möglichkeit das isopropylsubstituierte Isoxazolidin zu erhalten, sah man im nucleophilen Ersatz von Bromid durch Hydrid. Im Zuge dieser Umsetzung würde dann auch das Isoxazolidin freigesetzt werden. Das dafür benötigte Bromid **192** wollte man mit  $\text{PBr}_3$  aus Alkohol **153** darstellen (Schema 3.19).

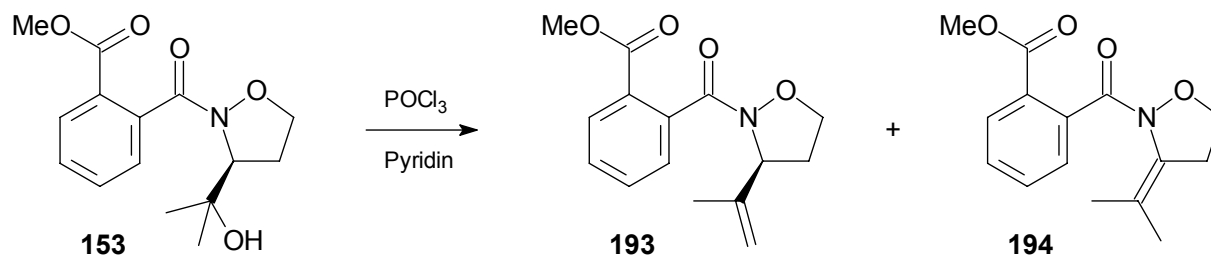


**Schema 3.19:** Reaktion des Alkohols **153** mit  $\text{PBr}_3$ .

Tatsächlich konnte man das Bromid **192** in 52% Ausbeute isolieren. Als Nebenprodukt trat das Alken **193** in 26% Ausbeute auf. Fände man geeignete Bedingungen zur Reduktion der Doppelbindung wäre auch dieses ein Weg zur gewünschten Isopropyl-Seitenkette. Aufgrund der Ergebnisse mit  $\text{PBr}_3$  ging man zur Darstellung des Alkens **193** einen Weg, vor dem man früher zurückgeschreckt war, wegen möglicher

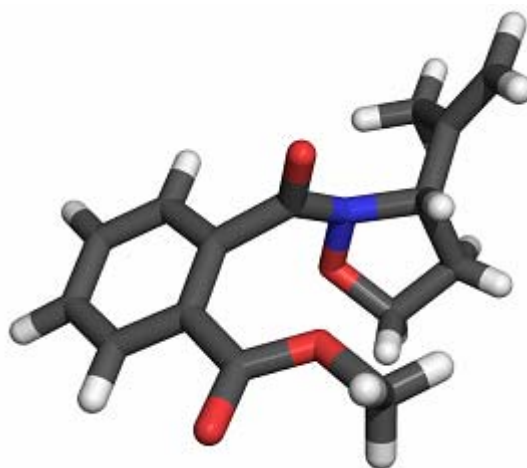


Eliminierung zum Ring hin<sup>[72]</sup>, was eine Vernichtung des Stereozentrums bedeuten würde: Man ließ  $\text{POCl}_3$  auf den Alkohol **153** einwirken (Schema 3.20).



**Schema 3.20:** Eliminierung mit  $\text{POCl}_3$ .

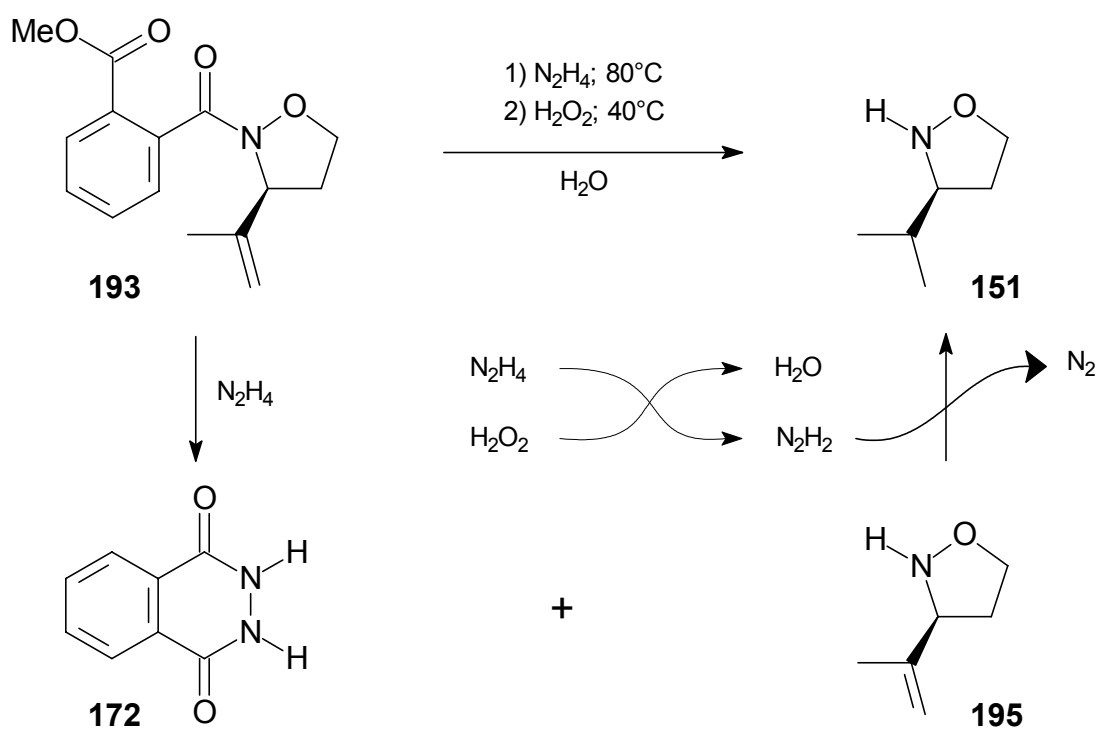
Die Eliminierung zum Ring hin ist zwar etwas bevorzugt (33% Produktanteil von **194** statt statistisch zu erwartender 14.3%), dennoch bietet sich hier ein akzeptabler Zugang mit 60% Ausbeute für Alken **193**. Mit dieser kristallinen Verbindung wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt (Kapitel 7.4), eine daraus abgeleitete Darstellung ist nachfolgend gezeigt (Abbildung 3.5).



**Abbildung 3.5:** Kristallstruktur des Alkens **193**.

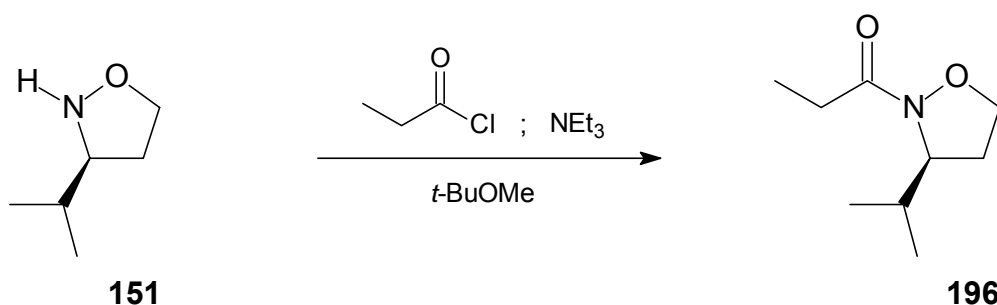
Die Reduktion der Doppelbindung kann nicht katalytisch mit  $\text{H}_2$  erfolgen, da unter solchen Bedingungen ebenfalls die N-O-Bindung des Isoxazolidins gespalten würde. Einen Ausweg sollte die Reduktion mit Diimin bieten. Da nun einerseits die Abspaltbarkeit des Isoxazolidins vom Phthalsäurerest mit Hydrazin bereits gezeigt worden

war, andererseits aus Hydrazin mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  Diimin erzeugt werden kann, sollte geprüft werden, ob die Abspaltung und Reduktion in einem Ansatz durchgeführt werden könnte. Dazu versetzte man Alken **193** zunächst mit Hydrazin und erhitze zur Freisetzung des Alkenylisoxazolidins **195** auf  $80^\circ\text{C}$  (Schema 3.21).



**Schema 3.21:** Bildung von 3S-(Methyl-ethyl)-isoxazolidin.

Dann fügte man bei  $40^\circ\text{C}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  hinzu und erzeugte dadurch aus überschüssigem  $\text{N}_2\text{H}_4$  das Diimin. Dieses reduzierte die Doppelbindung wie gewünscht, sodass man unter vollständigem Umsatz 3S-(Methyl-ethyl)-isoxazolidin (**151**) erhielt. Aufgrund des sauberen Verlaufs der Abspaltungs-Reduktions-Sequenz konnte **151** nach Extraktion, ohne weitere Aufreinigung mit Propionylchlorid acyliert werden (Schema 3.22).



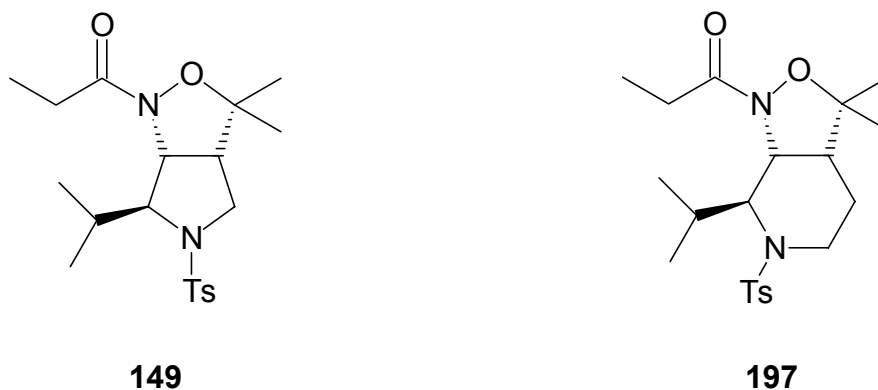
**Schema 3.22:** Darstellung von *N*-Propionyl-3*S*-(methyl-ethyl)-isoxazolidin.

Die Reaktion zum *N*-Propionyl-3*S*-(methyl-ethyl)-isoxazolidin (**196**) verlief ebenfalls problemlos, sodass über die drei Schritte Abspaltung, Reduktion und Acylierung eine Ausbeute von 97% erhalten werden konnte. Erstmals ist somit die Synthese des gewünschten nichtracemischen Evans-Analogons gelungen. Die erfolgreiche Verwendung dieses Synthons in Aldol-Reaktionen wird in Kapitel 4.2 beschrieben. Da leider die erreichten Diastereoselektivitäten mit den einfachen, anscheinend zu beweglichen Fünfringen nicht befriedigend waren, wurde die Synthese von rigideren Auxiliaren mit der gewünschten *N*-O-Substruktur zur entsprechenden Untersuchung in Aldolreaktionen angegangen. Es wurden hierbei einerseits verbrückte Systeme dargestellt, von denen man sich eine stark eingeschränkte Flexibilität erwartete, aber auch die zu einfachen Isoxazolidinen homologen Oxazinane, die als Sechsring eine stark populierte Vorzugskonformation aufweisen und damit stärkeren sterischen Einfluss im Übergangszustand nehmen sollten. Die Synthesen dieser weiteren Auxiliare werden in den Kapiteln 3.1.6, 3.2 sowie 3.3 beschrieben, bevor die Umsetzungen der daraus erhaltenen acylierten Heterocyclen in Aldolreaktionen in den Kapiteln 4.4, 4.5 und 4.6 diskutiert wird.

### 3.1.6 Anellierte Isoxazolidine

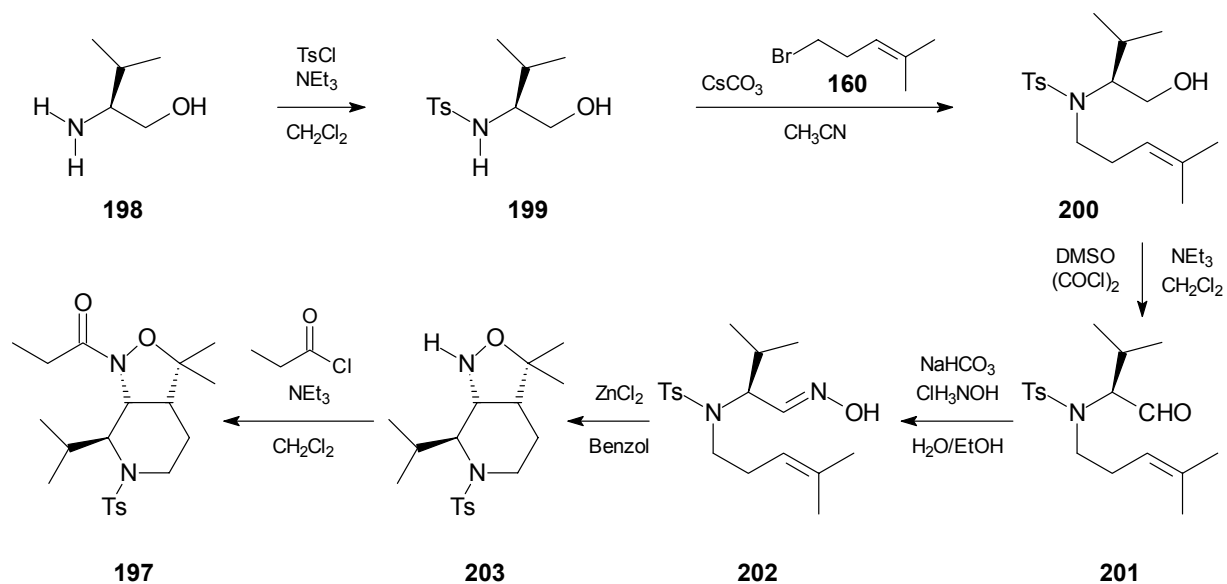
Isoxazolidine mit einem weiteren angegliederten Ring sind durch diese Anellierung stark in ihrer Flexibilität eingeschränkt. Die Synthese eines solchen wurde von *Abiko et al.* vorgestellt.<sup>[10]</sup> Dieses Isoxazolidin **149** (Abbildung 3.6) wurde als Standard zu Vergleichszwecken dargestellt. Darüber hinaus wurde die Synthese des in der Litera-

tur nicht bekannten 6-Ring-anellierten Isoxazolidins **197** erfolgreich durchgeführt (Abbildung 3.6).



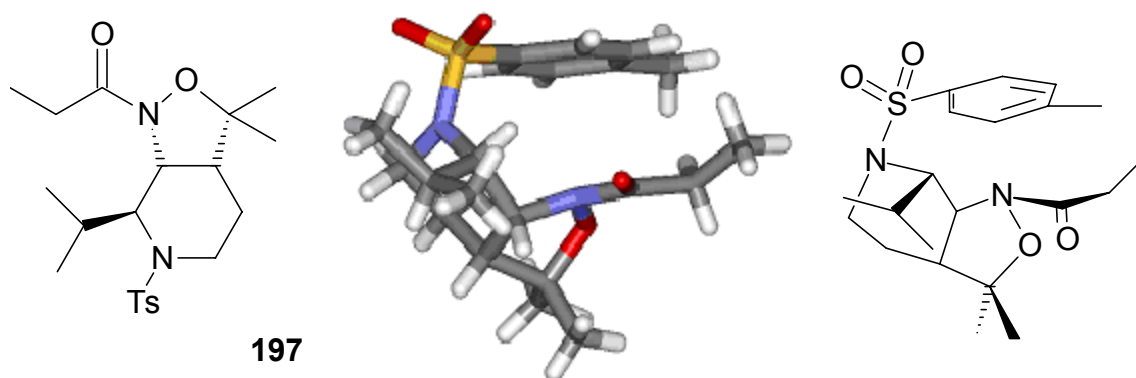
**Abbildung 3.6:** Anellierte Isoxazolidine.

Das bisher unbekannte Isoxazolidin **197** wurde, wie in Schema 3.23 gezeigt, in Anlehnung an die Vorschrift von *Abiko*<sup>[10]</sup> mit einer 1,3-dipolaren Cycloaddition als Schlüsselschritt hergestellt.



**Schema 3.23:** Synthese von 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan.

Für die Sequenz wurde Valin mit LAH in quantitativer Ausbeute zu Valinol (**198**) reduziert und dieses am Stickstoff in 84 % Ausbeute mit der *p*-Toluolsulfonylgruppe versehen. *N*-Tosylvalinol (**199**) wurde mit Homoprenylbromid (**160**) alkyliert und der resultierende Alkohol **200** mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd **201** überführt. Mit Hydroxylamin wurde daraus Oxim **202** (*E/Z*-Gemisch) hergestellt, das durch 1,2-Prototropie zum Nitron tautomerisiert, welches unter Zn-Katalyse zu **203** cyclisiert. Die bei Alkylierung, Oxidation und Oximbildung erhaltenen Zwischenprodukte wurden dabei ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Die Gesamtausbeute über 4 Schritte (inclusive Cyclisierung) betrug nach Aufreinigung 90 % analysenreines Isoxazolidin **203** und lag damit etwas über dem Niveau des entsprechenden 5/5-Bicyclus' von *Abiko* (83%). Dieses Ergebnis war keineswegs so vorherzusehen, da die verlängerte Alkenylseitenkette den Übergangszustand der Cycloaddition (Schema 2.15) und damit Stereochemie und Ausbeute beeinflussen kann. Durch Acylierung von **203** mit Propionylchlorid erhielt man in 91 % Ausbeute Isoxazolidin **197**. Dessen aus Daten der Röntgenstrukturanalyse (Kapitel 7.5) ermitteltes Bild ist nachfolgend gezeigt (Abbildung 3.7).



**Abbildung 3.7:** Kristallstruktur der Verbindung **197**.

Deutlich zu sehen ist die Abschirmung der Carbonylgruppe des Propionat-Rests vorne rechts durch die darüber liegende *p*-Tolylsulfonyl-Gruppe. Verbindung **197**

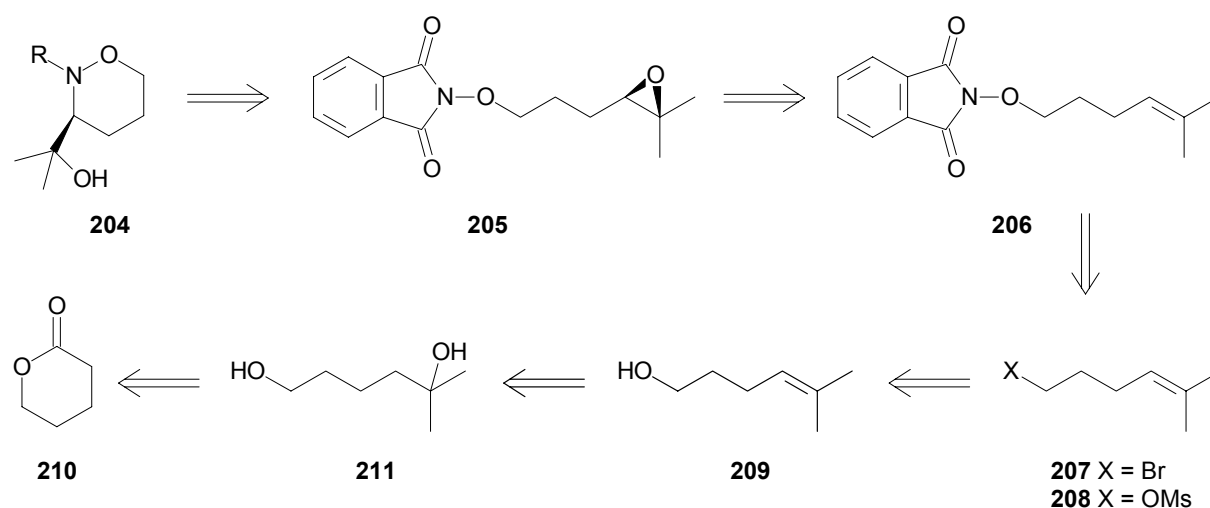
wurde ebenso wie **149** erfolgreich für Versuche zur Enolborinatbildung im Rahmen von Aldoladditionen eingesetzt (siehe Kapitel 4.4).

## 3.2 Synthese neuer 1,2-Oxazinane

Die in den Aldolreaktionen mit einfachen Isoxazolidinen als Auxiliaren erzielten Selektivitäten waren präparativ nicht nutzbar. Als möglichen Grund sah man die Flexibilität der Fünfringe an, die zu weniger geordneten Übergangszuständen und damit verringerten Induktionen führt. Von den Oxazinanen als Sechsringen versprach man sich eine stabilere Konformation und damit bessere Selektivitäten bei deren Verwendung als Auxiliare in der Aldoladdition. Daneben bestand ein grundsätzliches Interesse an der Frage, ob eine Übertragbarkeit der für Isoxazolidine ausgearbeiteten nichtracemischen Synthesesequenz auf die Darstellung von Oxazinanen möglich ist.

### 3.2.1 Syntheseplan und Darstellung der Ausgangsverbindung

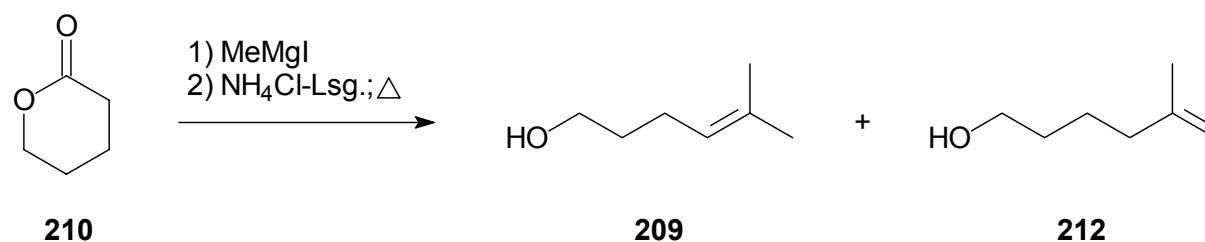
Die Retrosynthese des 1,2-Oxazins **204** führt wie im Fall des Isoxazolidins über Epoxid **205** zu Phthalimid **206** und damit zu den Alkenen **207** und **208**, mit Bromid oder Mesylat als geeigneter Abgangsgruppe (Schema 3.24).



**Schema 3.24:** Retrosynthese für den 1,2-Oxazinan-Ring.

Die Synthese des Bromids **207** und des Mesylats **208** sollte aus 5-Methyl-hex-4-en-1-ol (**209**) erfolgen, welchen man aus dem auf  $\delta$ -Valerolacton (**210**) zurückführbaren Diol

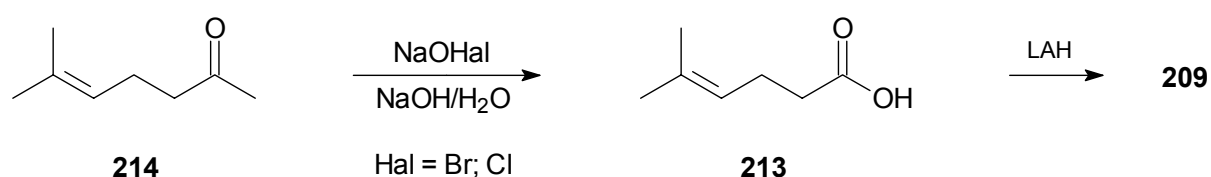
**211** darstellen wollte. Für  $\gamma$ -Butyrolacton ist diese Sequenz bekannt<sup>[73]</sup> und führt zu einem 95:5-Gemisch aus benötigtem und terminalen Alken.<sup>[74]</sup> Leider ist die Isomerenverteilung im Fall des hier gewünschten Homologen deutlich ungünstiger. Man erhielt in der im Anschluss an eine doppelte *Grignard*-Addition durchgeführten Eliminierung ein 10:3-Gemisch aus Alkohol **209** und Alkohol **212** (Schema 3.25).



**Schema 3.25:** Darstellung von 5-Methyl-hex-4-en-1-ol (**209**) aus Valerolacton.

Eine mit *p*-Toluolsulfonsäure durchgeführte Isomerisierung steigerte den Anteil des terminalen Alkens, weshalb an dieser Stelle nach einem neuen Syntheseweg für **209** gesucht wurde.

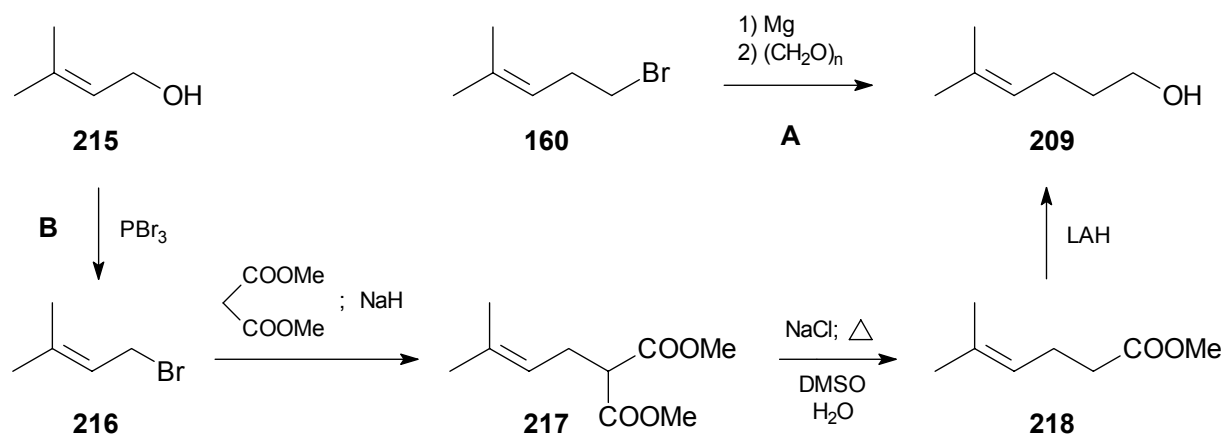
Einen möglichen Zugang sah man in der Reduktion von Carbonsäure **213**, die durch Haloformreaktion aus Keton **214** dargestellt werden sollte<sup>[75]</sup> (Schema 3.26).



**Schema 3.26:** Haloformreaktion auf dem Weg zu Alkohol **209**.

Die geringe Ausbeute und aufwendige Reinigung bewirkte, dass auch dieser Weg nicht weiter optimiert wurde.

Letztlich wurden zwei etwas längere aber durchaus attraktive Synthesen durchgeführt, um Alkohol **209** in hohen Ausbeuten rein darzustellen (Schema 3.27).



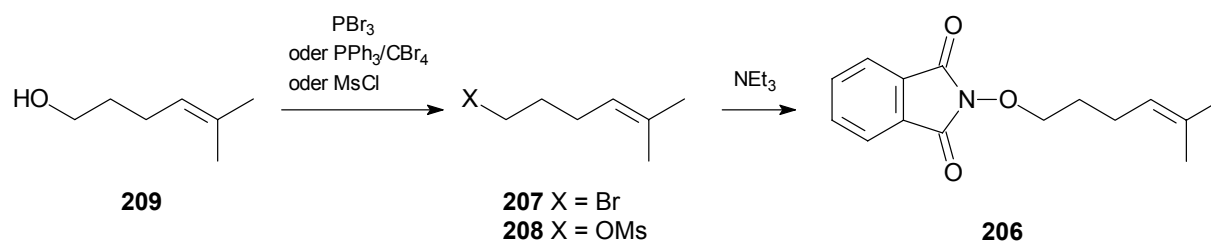
**Schema 3.27:** Leistungsfähige Synthesen von 5-Methyl-hex-4-en-1-ol (**209**).

In der ersten (A) wurde Bromid **160** (Synthese in 4 Stufen siehe Schema 3.1) in das *Grignard*-Reagenz überführt und mit Paraformaldehyd zur Reaktion<sup>[76]</sup> gebracht. Den Alkohol **209** erhält man so über insgesamt 5 Stufen aus wohlfeiler Kaufware in 30% Gesamtausbeute.

Die zweite (B) startet mit Alkohol **215**, der mit  $\text{PBr}_3$  in Bromid **216** umgewandelt wird. Dieses bildet mit dem aus Dimethylmalonat erzeugten Anion den Diester **217**, der als Rohprodukt für die Decarboxylierung zu Ester **218** eingesetzt wird. Die Reduktion zu 5-Methylhex-4-en-1-ol (**209**) erfolgt mit  $\text{LAH}$ . Diese Sequenz über 4 Stufen mit 51% Gesamtausbeute ist Weg A vorzuziehen wenn **160** neu synthetisiert werden muss und nicht wie im vorliegenden Fall aus früheren Experimenten zur Verfügung steht.

Nachdem man Alkohol **209** erfolgreich dargestellt hatte, erfolgte die notwendige Einführung der Abgangsgruppe mit  $\text{PBr}_3$  (60% Ausbeute) oder  $\text{PPh}_3$  und  $\text{CBr}_4$ <sup>[77]</sup> (90% Ausbeute) zum Bromid **207** beziehungsweise mit Methansulfonsäurechlorid (95% Ausbeute) zum Mesylat **208** (Schema 3.28).



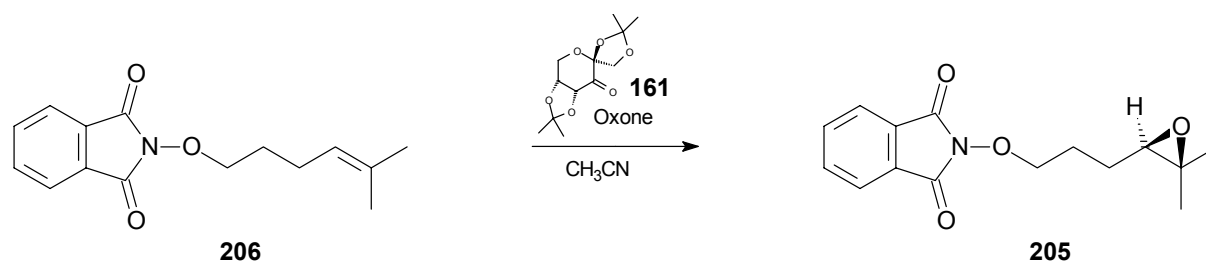


**Schema 3.28:** Synthese von *N*-(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid.

Daraufhin konnte die Synthese des für die Epoxidierung notwendigen Alkens **206** durchgeführt werden. Die Abgangsgruppe hatte dabei keinen Einfluss auf die Ausbeute (Br: 78%; OMs: 75%).

### 3.2.2 Epoxidierung und Cyclisierungsreaktion

Die Bildung des nicht-racemischen Oxirans **205** sollte in Analogie zur Synthese des Isoxazolidin-Auxiliars mithilfe des chiralen Dioxirans **168** (Schema 3.3) erfolgen. Es zeigte sich jedoch, dass zwar die Reaktionsbedingungen gut übertragbar waren, die Aufarbeitung jedoch erhebliche Optimierungsarbeit beanspruchte, bis befriedigende Ausbeuten erreicht werden konnten. So wurden für die Epoxidierung von *N*-(5-Methylhex-4-enyloxy)-phthalimid (**206**) zunächst die bereits erarbeiteten Reaktionsbedingungen (Text zu Schema 3.4) erfolgreich angewendet; Zugabe von Wasser und Petrolether beendete die Reaktion. Man beobachtete dabei das Auftreten einer dritten Phase, die zwischen wässriger Phase und Petrolether lag, und deren Weiterverarbeitung separat erfolgte. In der organischen Phase der Petroletherextraktion war kaum Produkt enthalten. Stattdessen sammelte sich die Hauptmenge des *N*-(4,5-Epoxy-5-methylhexyloxy)-phthalimids (**205**) in der 3. Phase, aus der es in 53% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 3.29).



**Schema 3.29:** Epoxidierung von *N*-(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid.

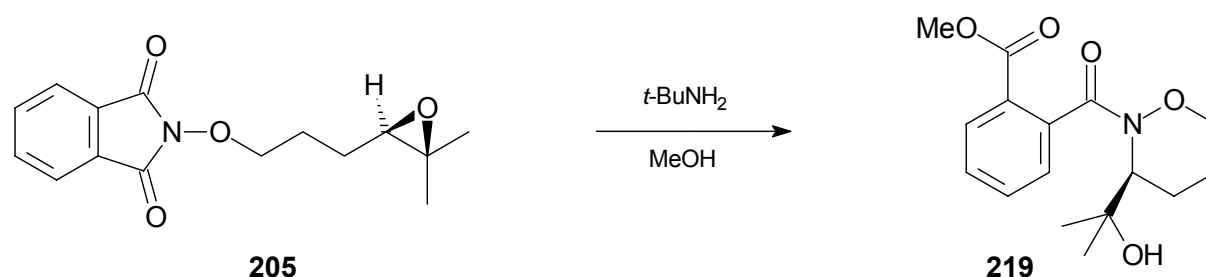
Extraktion der wässrigen Phase mit Et<sub>2</sub>O ergab neben gewünschtem Produkt eine sehr große Menge von aus dem Zuckerketon hervorgehenden Nebenprodukt und weiteren Verunreinigungen, was die Aufreinigung sehr aufwendig gemacht hätte. Zur Extraktion verwendete man deshalb in der Folge MTBE. Um das Ausölen in die 3. Phase möglichst vollständig zu erreichen, gab man in einem weiteren Versuch ges. Kochsalzlösung und weiteres festes Kochsalz zur Sättigung der Reaktionslösung zu. Die Produktphase enthielt daraufhin große Mengen Verunreinigungen, unter anderem Phasentransferkatalysator. Man schloss daraus auf eine zu hohe Ionenkonzentration und gab bei weiteren Ansätzen stetig kleiner werdende Kochsalzmengen zu. Sehr gute Ergebnisse erzielte man mit 20%-iger Kochsalzlösung. In folgenden Ansätzen trennte man die mit 20%-iger Kochsalzlösung versetzte Reaktionslösung von sich abscheidendem Epoxid **205**, das dabei in hoher Reinheit anfiel und durch problemlose Flash-Chromatographie in 77% Ausbeute analysenrein erhalten werden konnte. Die Extraktion der Reaktionslösung mit MTBE ergab leicht mit Zersetzungsprodukt verunreinigtes Produkt **205**, das durch Flash-Chromatographie gereinigt und in weiteren 7% Ausbeute erhalten werden konnte, was eine Gesamtausbeute von 84% ergab.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses führte man GC- und HPLC-Experimente mit chiralen stationären Phasen durch. Das dafür benötigte racemische Epoxid wurde nach dem Protokoll für das nicht-racemische Epoxid mit Aceton statt Keton **161** dargestellt. Bei der Untersuchung am Gaschromatographen mit einer Beta-DEXsa-Säule traten die Epoxid-Signale überlagernde breite Banden von Zersetzungsprodukten auf, die vermutlich bedingt durch die bei dieser Methode benötig-

ten erhöhten Temperaturen entstehen. Eine zur Bestimmung des *ee* gewünschte exakte Integration war daher nicht möglich, was Veranlassung für die HPLC-Untersuchungen war. Mit einer Chiralpak AS-Säule konnte eine basisliniengetrennte Aufspaltung erreicht werden. Die Integration der Signale des nicht-racemischen Epoxids ergab einen *ee* von 77%.

#### *t*-Butylamin-induzierte Cyclisierung

Der Ringschluß zum Oxazinan **219** sollte durch intramolekularen Angriff am Epoxid erfolgen. Dazu war geplant, wie im Fall des Fünfrings, durch *t*-Butylamin katalysiert in einem vorgelagerten Gleichgewicht mit Methanol den Imidstickstoff freizusetzen und diesen als Nucleophil zu verwenden. Da die bei der Isoxazolidinsynthese erfolgreichen Cyclisierungsbedingungen im Fall der Oxazinansynthese (Schema 3.30) auch nach verlängerter Reaktionszeit (21 h vs. 2 h) nicht zur Produktbildung führten (#1, Tabelle 3.1), erhöhte man die Aminkonzentration sowie die Temperatur (#2, Tabelle 3.1) und erzielte damit 7% Ausbeute.



**Schema 3.30:** *t*-BuNH<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierung zu 1,2-Oxazinan **219**.

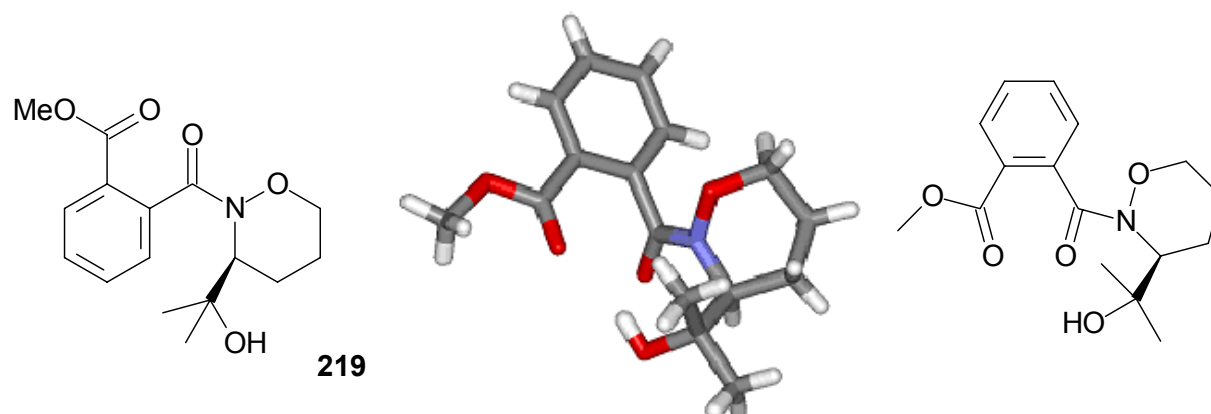
**Tabelle 3.1:** Reaktionsbedingungen zur *t*-BuNH<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierung.

	mol% Amin	Temperatur	Zeit	Ausbeute	NP-Ausbeute	Reisoliert
#1	2.6%	rt	21 h	Spur (NMR)	nicht isoliert	94%
#2	6.6%	reflux	6 h	7%	nicht isoliert	88%
#3	7%	MW 100°C	1.5 h	13%	nicht isoliert	67%
#4	7%	MW140°C	0.33 h	7%	nicht isoliert	81%
#5	33.7%	rt	672 h	63%	33% <b>220</b>	0
#6	21%	rt	168 h	41%	20% <b>220</b>	21%
#7	2%	rt	672 h	14%	2% <b>220</b>	68%
#8	100%	rt	5 min	KEINE	52% <b>221</b> (NMR) <sup>1)</sup>	48% (NMR)
#9	25%	rt	0.5 h	KEINE	4% <b>221</b> (NMR) <sup>2)</sup>	>90%
#10	50%	rt	0.5 h	KEINE	1.7% <b>221</b> (NMR) <sup>2)</sup>	>90%
#11	75%	rt	0.5 h	KEINE	1.8% <b>221</b> (NMR) <sup>2)</sup>	>90%
#12	100%	rt	0.5 h	KEINE	KEINE <sup>2)</sup>	>90%

1) Die Ursache für die vermehrte Bildung von **221** in diesem Versuch, die mit bei anderen Ansätzen nicht beobachteter Erwärmung einhergehend ist unbekannt. 2) Die Menge der beobachteten Verbindung **221** ist von den Bedingungen beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer abhängig und korreliert mit enthalten Restmengen an Methanol.

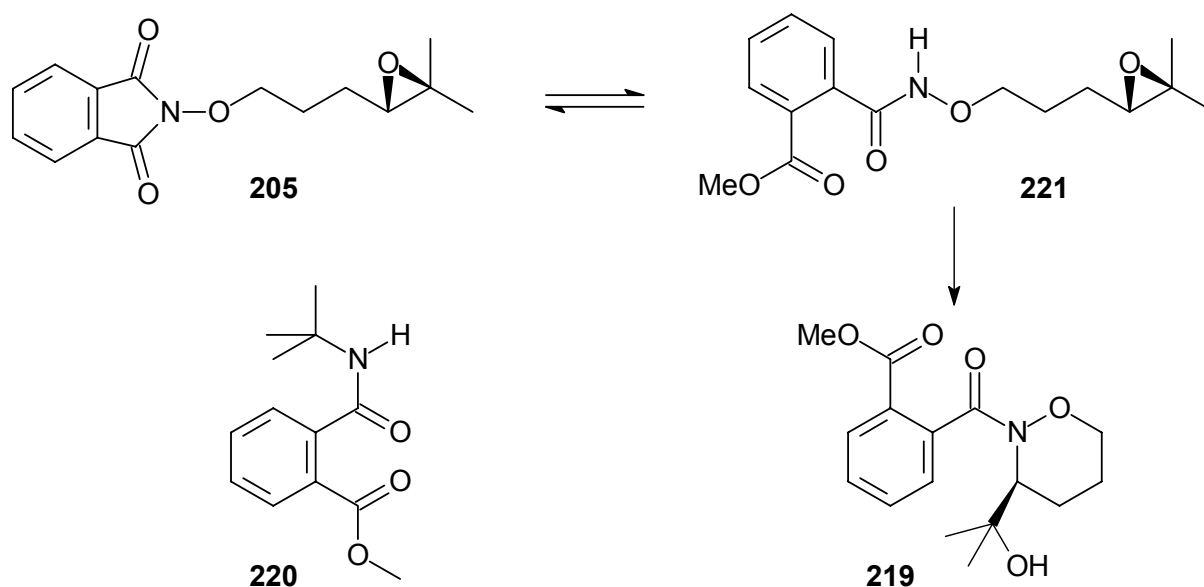
Durch dieses positive Ergebnis motiviert, führte man Versuche mit weiter erhöhter Temperatur (#3, #4, Tabelle 3.1), sowie weiter erhöhter Aminkonzentration (#5, #6, Tabelle 3.1) durch. Infolge der Temperaturerhöhung erhielt man bei kürzeren Reaktionszeiten bessere Ausbeuten an **219**, wenngleich das von der Fünfringbildung bekannte Niveau bei weitem nicht erreicht wurde. Eine Verlängerung der Reaktionszeit oder weitere Erhöhung der Temperatur wurde aufgrund vermehrter Bildung von Zersetzungsprodukten bei den getesteten Reaktionsbedingungen nicht durchgeführt.

Die Produktbildung mit erhöhter Aminkonzentration bei Raumtemperatur verlief äußerst schleppend, lieferte aber brauchbare Ausbeuten von 63 % Oxazinan **219**, dessen aus einer Röntgenstrukturanalyse abgeleitetes Bild in Abbildung 3.8 zu sehen ist.



**Abbildung 3.8:** Kristallstruktur des Oxazinans **219**.

Es fiel auf, dass bei diesen Versuchen (#5, #6, Tabelle 3.1) ein in der Menge dem eingesetzten Amin entsprechendes Nebenprodukt gebildet wurde, das man als Verbindung **220** (Schema 3.31) identifizierte.



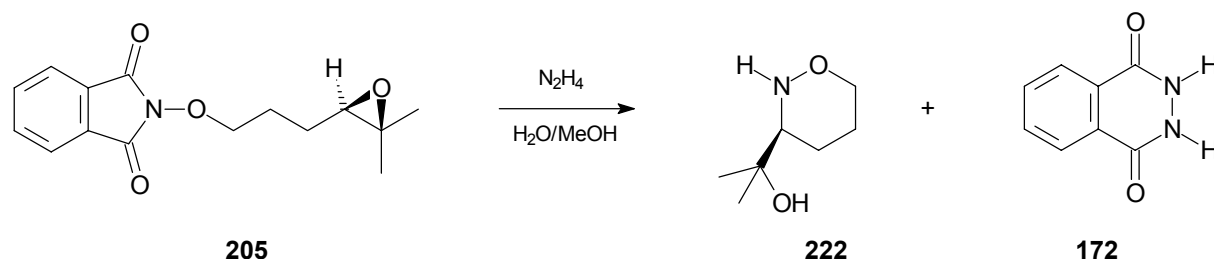
**Schema 3.31:** Ablauf der *t*-BuNH<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierung; Nebenprodukt der Reaktion.

Dieses Nebenprodukt kann durch Angriff von *t*-Butylamin an der Hydroxamat-Carbonylgruppe von **219** oder **221** entstehen. Bei #6, Tabelle 3.1 war das gesamte Amin in der Nebenreaktion aufgebraucht, bevor das Edukt vollständig abreagiert hatte. Daraufhin wurde ein Langzeitversuch mit noch geringerer Aminkonzentration (2 mol%) unternommen (#7, Tabelle 3.1). Die Aufreinigung des Ansatzes lieferte 14% Produkt **219**, 68% Edukt **205** und 2% **220** (Schema 3.31). Auch hier stoppte also die Reaktion nachdem das Amin in der Nebenreaktion verbraucht war. Die Bildung des Nebenprodukts **220** erfolgt langsamer als die des gewünschten **219**, da dieses sonst am Ende der Reaktion nicht in der gefundenen Menge vorläge. Daher führte man Versuche mit hoher Aminkonzentration und kurzer Reaktionszeit durch, in der Hoffnung, möglichst viel Bildung von **219** bei nur geringem Auftreten von Nebenprodukt zu erreichen. Bei diesen Untersuchungen (#8-#12, Tabelle 3.1) zeigte sich, dass die Öffnung des Phthalimids zu Hydroxamat **221** (Schema 3.31) in einem vorgelegerten Gleichgewicht schnell verläuft. Im NMR, das direkt nach der kurzen Reaktionszeit aufgenommen wurde, sieht man neben Signalen des Edukts ausschließlich solche, die **221** zugeordnet werden können. Die gegebene Zeit reichte aber nicht für die langsame Bildung des gewünschten Produkts **219** aus. Bei Verwendung von *t*-Butylamin muß also die Bildung des Nebenprodukts **220** in Kauf genommen werden. Ein Ausweg böte möglicherweise die Verwendung von basischem Ionentauscher zur Katalyse der Öffnung des Imids **205** durch Methanol, da dieser nicht als Nucleophil die Carbonylgruppen angreifen kann. Versuche zur Bestätigung dieser Vermutung wurden nicht unternommen, da man noch eine weitere Methode zur Cyclisierung zum Oxazinan unter gleichzeitiger Abspaltung entwickelt hatte. Diese wird im nächsten Abschnitt vorgestellt.

#### *Abspaltende Cyclisierung mit Hydrazin*

Parallel zu den Versuchen zur *t*-BuNH<sub>2</sub>-induzierten Cyclisierung, wurde aufgrund der dabei auftretenden Schwierigkeiten auch noch ein anderer Ansatz verfolgt, um

zu den Oxazinanen zu gelangen. Man griff dabei auf Hydrazin als cyclisierungseinleitendes und absplattendes Reagenz zurück (Schema 3.32).

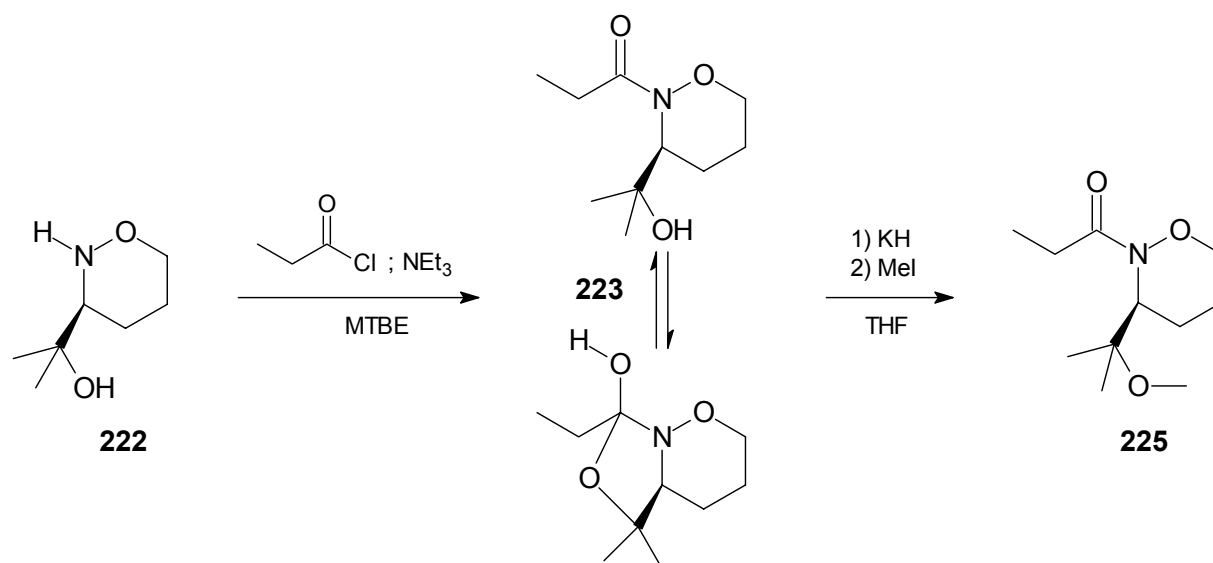


**Schema 3.32:** Reaktion von Hydrazin mit *N*-(4,5-Epoxy-5-methyl-hexyloxy)-phthalimid.

Das in MeOH gelöste Epoxid **205** wurde mit 80%-iger Hydrazinhydratlösung versetzt, woraufhin sich innerhalb von 3 Stunden Phthalhydrazid (**172**) und das Oxazinan **222** in über 90% Ausbeute bildeten. Der nach Aufarbeitung mit MTBE und Wasser erhaltene Extrakt von **222** in MTBE ist von ausreichender Reinheit und wird direkt für die Acylierung eingesetzt (Schema 3.33).

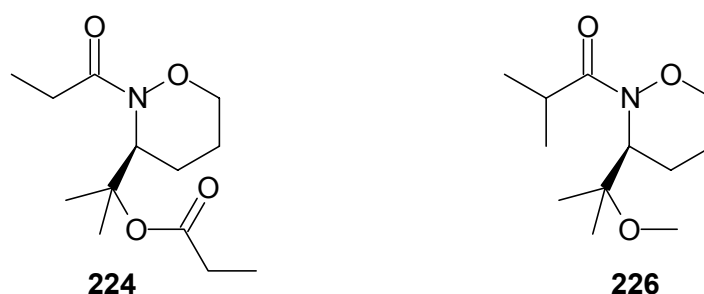
### 3.2.3 Synthese der *N*-Propionyloxazinane

Mit Propionylchlorid erhielt man aus Oxazinan **222** das *N*-propionylierte Produkt **223** in 80% Ausbeute (Schema 3.33).



**Schema 3.33:** Synthese der Propionamide **223** und **225**.

Bei dieser Reaktion zeigt sich ein kleiner Nachteil der abspaltenden Cyclisierung gegenüber dem *t*-BuNH<sub>2</sub>-Verfahren: Da man den Sauerstoff an der Seitenkette nicht vorab methylieren kann, wurde dabei in etwa 10% Ausbeute auch das Produkt der O-Acylierung, der Ester **224** gebildet (Abbildung 3.9).



**Abbildung 3.9:** Nebenprodukte bei der Synthese der *N*-Propionyloxazinan.

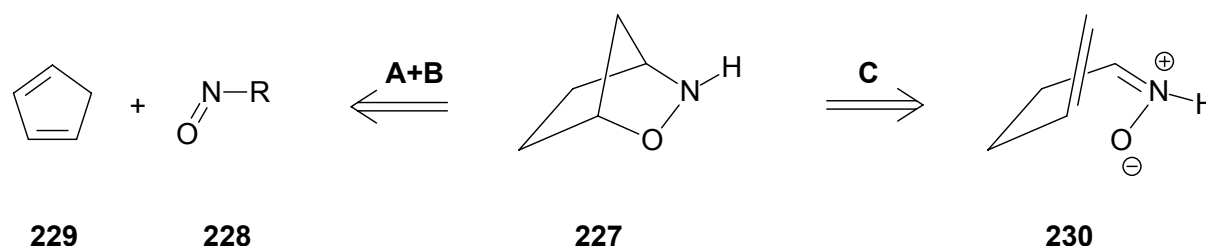
Das *N*-Propionyl-oxazinan **223** liegt teilweise als Ortho-Amid vor (Schema 3.33). Das <sup>1</sup>H-NMR-Signal der CH<sub>2</sub>-Gruppe des Propionats **223** ist verglichen mit der des methylierten Derivats **225**, bei dem keine „Acetalisierung“ stattfinden kann, um 0.3 ppm hochfeldverschoben (+M-Effekt des Sauerstoffs) und stark verbreitert. Weiterhin findet man für **223** bei 8.63 ppm ein breites Singulett der Intensität 0.77, das bei Zugabe von D<sub>2</sub>O verschwindet. Auffällig ist weiterhin eine „Verteilung“ der Intensität der CH<sub>2</sub>-Gruppe auf das schon genannte Signal bei 2.13 ppm mit der Intensität 1.54 (= 2·0.77) sowie ein weiteres bei 2.43 ppm (ungefähr die Lage des CH<sub>2</sub>-Signals beim methylierten Derivat **225**) mit der Intensität 0.5.

Zur Synthese des O-methylierten Derivats **225** wird mit KH deprotoniert und das intermediäre Alkoholat mit Methyljodid in 91% Ausbeute umgesetzt. Dabei entsteht in 4% Ausbeute das auch zur Carbonylgruppe benachbart methylierte *N*-*iso*-Butyryl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**226**), das in Abbildung 3.9 gezeigt ist. Beide *N*-Propionyl-oxazinan, **223** und **225** wurden in Aldoladditionen eingesetzt, um ihre Stabilität und Befähigung zur asymmetrischen Induktion bei dieser Reaktion zu überprüfen (Kapitel 4.5).



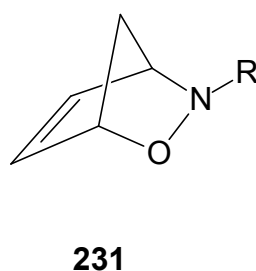
### 3.3 Synthese eines 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptans

Neben den erfolgreich für Aldol-Reaktionen bereitgestellten Isoxazolidinen und Oxazinanen, wollte man noch eine dritte Substanzklasse auf Eignung überprüfen, die durch ihre rigide, raumgreifende Struktur vielversprechend wirkte und deren Grundkörper das 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan **227** ist (Schema 3.34).



**Schema 3.34:** Synthesemöglichkeiten für 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

Als möglichen Zugang findet man in der Literatur<sup>[78, 79]</sup> die Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion (A, Schema 3.34) von Nitroso-Verbindungen **228** und Cyclopentadien (**229**), deren primäre, ungesättigte Produkte, die 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptene **231** (Abbildung 3.10), durch Hydrierung der Doppelbindung und Freisetzung des Stickstoffs (B, Schema 3.34) zum gesättigten Bicyclus **227** führen würden.

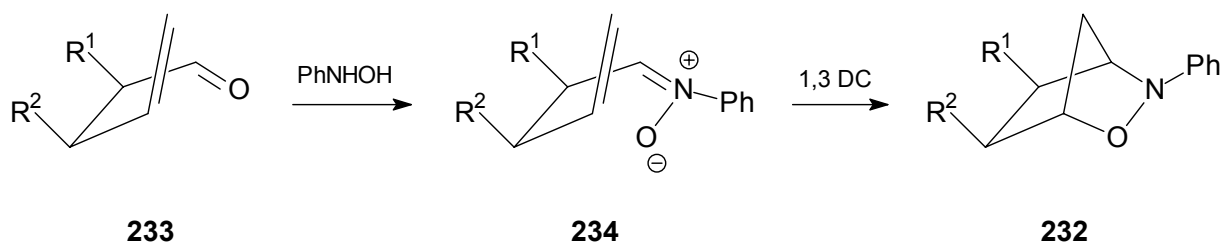


**Abbildung 3.10:** Produkte der Nitroso-*Diels-Alder*-Reaktion.

Im Gegensatz zur sehr begrenzten Literatur über die Reduktion der 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptene **231** zu den entsprechenden Heptanen (B, Schema 3.34) ist die Darstellung ersterer durch die Nitroso-*Diels-Alder*-Reaktion (A, Schema 3.34) vielfach untersucht worden, wobei auch asymmetrische Varianten entwickelt wur-

den.<sup>[80, 81]</sup> Dabei handelt es sich vor allem um die Verwendung von an Auxiliare wie Campherderivate<sup>[82]</sup>, Mandelsäure,<sup>[83, 84]</sup> Zucker<sup>[85]</sup> oder Aminosäuren<sup>[86]</sup> gebundene Vorläufer der Nitroso-Verbindungen **228**, die häufig äußerst reaktiv sind<sup>[50]</sup> und dann *in situ* erzeugt werden müssen. Aufgrund dieser hohen Reaktivität liegen auch kaum katalytische Varianten dieser Reaktion vor.<sup>[87, 88]</sup>

Einen weiteren Weg zur Darstellung des bicyclischen Gerüsts sah man in der 1,3-dipolaren Cycloaddition (C, Schema 3.34). Die intramolekulare Reaktion des aus Pentenal darstellbaren Nitrons **230** würde dabei direkt zu **227** führen. Zwar sind bei den von Hexenalen und Heptenalen ausgehenden Homologen die überbrückten gegenüber den anellierten Isomeren benachteiligt.<sup>[89]</sup> In diesem Fall würde bei Bildung des anellierten Produkts jedoch ein Vierring auftreten, was deutlich ungünstiger erscheint, als die überbrückte Struktur. Tatsächlich gibt es auch eine in der Literatur beschriebene Synthese<sup>[90, 91]</sup> von substituierten 2,3-Oxazabicycloheptanen **232** als Prostaglandinanaloga durch 1,3-DC (Schema 3.35).

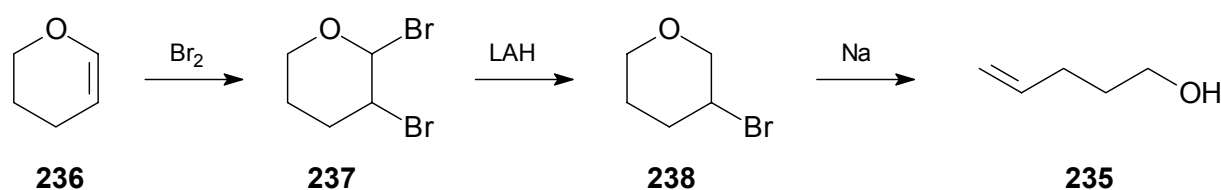


**Schema 3.35:** 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptane durch 1,3-DC.

Dafür wurden die an 2- und 3-Position mit entsprechenden Seitenketten versehenen Pentenale **233** mit Phenylhydroxylamin in die Nitrone **234** überführt. Eine Methode, die im Rahmen dieser Arbeit nicht angewendet werden kann, da die Produkte keine freie N-H-Funktion besitzen und eine solche auch nicht bei ihnen erzeugbar ist (siehe Schema 2.9 und Schema 2.10 sowie deren Begleittext). Die grundsätzliche Eignung des Weges für die Darstellung der gewünschten überbrückten Systeme ist dadurch allerdings belegt.

### 3.3.1 Syntheseversuche mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition

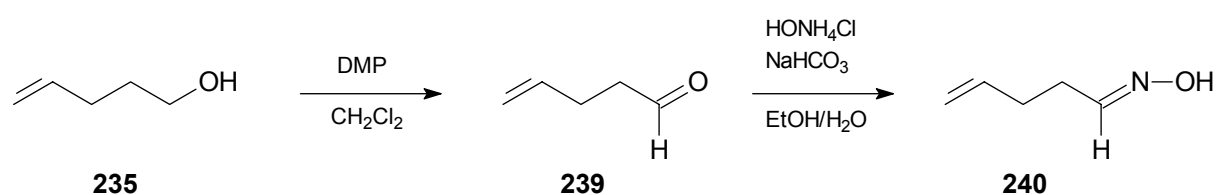
Das für die Bildung des Nitrons **230** (Schema 3.34) letztlich erforderliche Pentenal sollte durch Oxidation aus Pentenol **235** dargestellt werden. Dessen Synthese ist ausgehend von Dihydropyran **236** und Chlor beschrieben<sup>[92-94]</sup>, wurde für die vorliegende Arbeit aber analog mit dem einfacher zu handhabenden Brom durchgeführt (Schema 3.36).



**Schema 3.36:** Darstellung von Pentenol.

Das nach Addition des Broms entstehende Dibromid **237** wird mit LAH zum Bromid **238** reduziert. Dieses wird über einen Halogen-Metall-Austausch mit Natrium und anschließende Ringöffnung in 4-Penten-1-ol (**235**) umgewandelt.

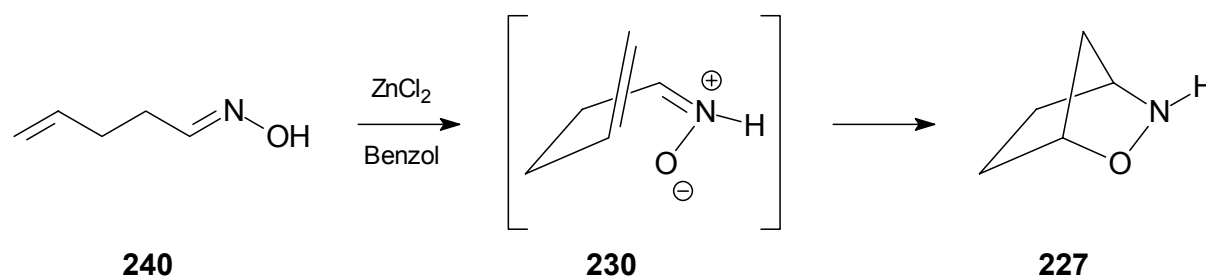
Mit *Dess-Martin*-Periodinan erzeugt man aus dem Alkohol **235** glatt den benötigten Aldehyd **239** (Schema 3.37).



**Schema 3.37:** Pentenaloxim aus Pentenol.

Die Reaktion von **239** mit Hydroxylamin in wässrigem Ethanol ergibt ein *E/Z*-Gemisch des gewünschten Oxims **240**.

Dieses sollte nun durch 1,2-Prototropie in das Nitron **230** tautomerisieren und über eine durch  $\text{Zn}^{2+}$  katalysierte 1,3-DC zum Bicyclus **227** reagieren (Schema 3.38).



**Schema 3.38:** Geplante Bildung von 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

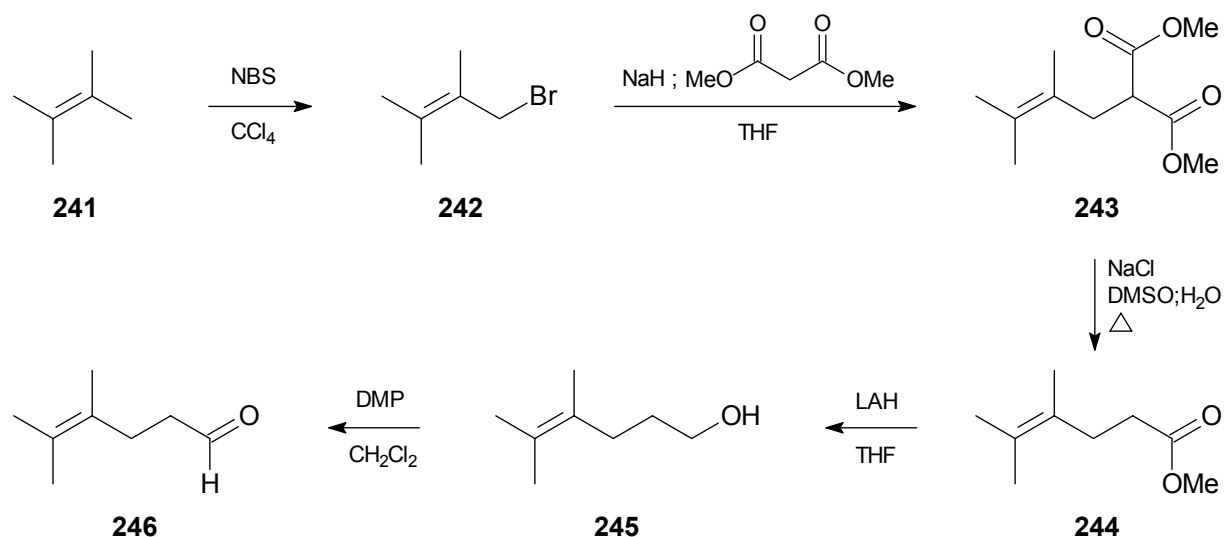
Dazu versetzte man **240** in Benzol mit 0.1 Äq.  $\text{ZnCl}_2$  und ließ 12 Stunden bei RT rühren. Während dieser Zeit erfolgte kein Umsatz, die überwiegende Menge des Edukts konnte unverändert reisoliert werden (Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2:** Cyclisierungsversuche zum 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

$\text{ZnCl}_2$	Reaktionszeit	Temperatur	reisoliertes Edukt	Produkt
0.1 Äquivalente	12 Stunden	RT	93%	—
0.1 Äquivalente	12 Stunden	80°C	80%	—
0.5 Äquivalente	12 Stunden	80°C	80%	—
0.1 Äquivalente	96 Stunden	80°C	—	—

Sowohl eine Erhöhung der Temperatur als auch eine Vergrößerung der Katalysatormenge führte nicht zum gewünschten Ergebnis. Bei stark verlängerter Reaktionszeit und erhöhter Temperatur wurde das Edukt vollständig in nicht charakterisierbare Nebenprodukte überführt. Man vermutete den Grund für die fehlende Reaktivität in zu großen HOMO/LUMO-Abständen der reaktiven Zentren. Da die Reaktivität bei der 1,3-DC stark von den relativen MO-Energien abhängig ist (siehe auch Kapitel 2.1),<sup>[11, 22, 31]</sup> plante man, das Alken durch Methylsubstituenten an der Doppelbindung elektronenreicher zu machen, damit den Abstand zwischen HOMO (Alken) und LUMO (Nitron) zu verringern (Abbildung 2.2) und so eine Reaktion zu ermöglichen. *Le Bel et al.*<sup>[95]</sup> berichten von starken Ausbeuteverbesserungen in den von ihnen durchgeführten Nitron-Olefin-Cycloadditionen bei einem Wechsel von unsubstituierten zu methylsubstituierten Alkenen.

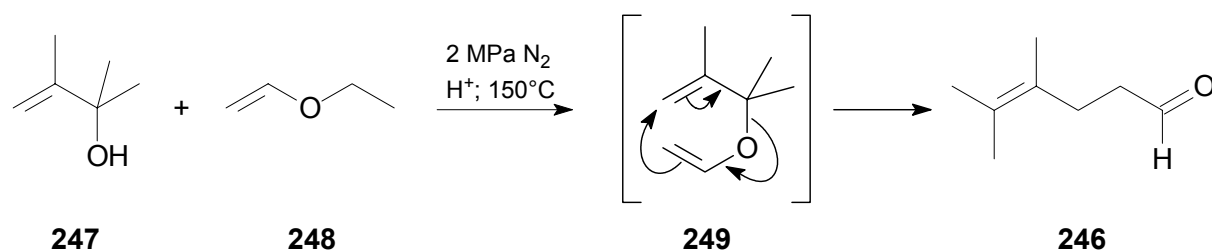
Die Synthese des Nitron und Oxim zugrunde liegenden Aldehyds wurde auf zwei Wegen realisiert. Zum einen ging man von 2,3-Dimethylbut-2-en (**241**) aus, überführte dieses durch allylische Bromierung mit NBS<sup>[96]</sup> in das Bromid **242**, welches in einer Malonestersynthese<sup>[97]</sup> zunächst zum Diester **243** umgewandelt wurde (Schema 3.39).



**Schema 3.39:** Synthese von 4,5-Dimethylhex-4-enal über Malonester **243**.

Malonester **243** wurde bei 170°C durch Einwirkung von Chlorid zu **244** demethoxycarbonyliert. Den erhaltenen Ester **244** reduzierte man mit LAH zum Alkohol **245**, dessen Oxidation zum benötigten Aldehyd **246** mit DMP erfolgte.

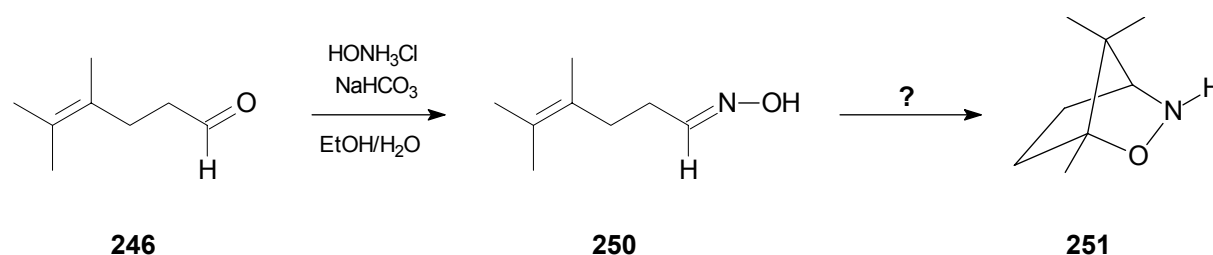
Ein zweites Verfahren zur Darstellung des Aldehyds **246** beinhaltet eine *Claisen*-Umlagerung (Schema 3.40).



**Schema 3.40:** 4,5-Dimethylhex-4-enal durch *Claisen*-Umlagerung.

Der aus Methylmethacrylat mithilfe einer *Grignard*-Reaktion erhaltene Alkohol **247** wurde mit Ethylvinylether (**248**) in Gegenwart von katalytischen Mengen Phosphorsäure bei einem Druck von 2 MPa Stickstoff in einem Autoklaven auf 150°C erhitzt. Die dabei über eine Umetherung entstandene Verbindung **249** bildet dann durch *Claisen*-Umlagerung den Aldehyd **246**. Vergleicht man die beiden Synthesen, so benötigt die Malonester-Route von kommerziell erhältlichem Tetramethylethen ausgehend 5 Stufen, wobei nur dreimal jeweils destillativ aufgereinigt werden muss (die Decarboxylierung wird am Rohprodukt durchgeführt, die DMP-Oxidation verläuft so sauber, dass eine Aufreinigung nicht notwendig ist); Über die Umlagerung benötigt man von Methylmethacrylat ausgehend nur zwei Stufen, wobei jeweils durch Destillation gereinigt werden muss. Die Gesamtausbeute beträgt 59% bei der Malonestersynthese, gegenüber 51% bei der *Claisen*-Umlagerung. Der Malonesterweg ist also aufgrund der etwas höheren Ausbeute bei etwas höherem Zeitaufwand durchaus konkurrenzfähig und unbedingt dann erste Wahl, wenn kein geeigneter Druckreaktor vorhanden ist. Nur in einem solchen sind die vorgestellten Ergebnisse erzielbar. Versuche, die Umlagerung bei niedrigerem Druck in Glasapparaturen durchzuführen, lieferten keine Ausbeute an Aldehyd **246**.

Das durch Reaktion von **246** mit Hydroxylamin in wässrigem Ethanol erhaltene *E/Z*-Gemisch des Oxims **250** sollte verwendet werden, um Reaktionsbedingungen für die Bildung des überbrückten Bicyclus' **251** zu finden (Schema 3.41).



**Schema 3.41:** Versuchte Darstellung von 1,7,7-Trimethyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

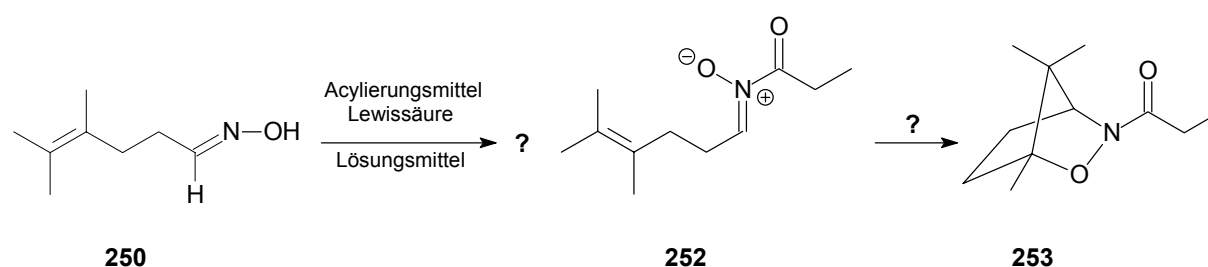
Zunächst wurde die Cyclisierung in Benzol bei 80°C unter Einwirkung von  $\text{ZnCl}_2$  als Lewisäure versucht (Tabelle 3.3).

**Tabelle 3.3:** Versuche zur Darstellung von **251** mit verschiedenen Lewissäuren.

Lewissäure	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Temperatur	reisoliertes Edukt	Produkt
0.1 Äq. ZnCl <sub>2</sub>	Benzol	5 Stunden	80°C	93%	—
0.1 Äq. ZnCl <sub>2</sub>	Benzol	26 Stunden	80°C	90%	—
0.1 Äq. ZnCl <sub>2</sub>	Benzol	70 Stunden	80°C	82%	—
1Äq. AlCl <sub>3</sub>	Benzol	24 Stunden	RT	95%	—
1Äq. AlCl <sub>3</sub>	Benzol	24 Stunden	80°C	—	—
1Äq. AlMe <sub>3</sub>	Toluol	2 Stunden	RT	92%	—
1Äq. BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	12 Stunden	RT	93%	—

Es konnte auch bei verlängerter Reaktionszeit keine Produktbildung beobachtet werden. Die Menge des reisolierten Edukts nahm mit steigender Reaktionsdauer ab, die Bildung nicht identifizierbarer Nebenprodukte nahm zu. Daher untersuchte man andere Lewissäuren wie Aluminiumchlorid, Trimethylaluminium und Bortrifluorid. Doch auch diese führten nicht zur gewünschten Cyclisierung. Möglicherweise liegt dies an der bereits oben (Schema 2.9) geschilderten Problematik der Nitron-Bildung aus einfachen Oximen.<sup>[37]</sup>

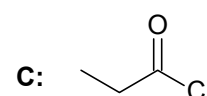
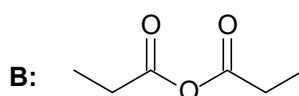
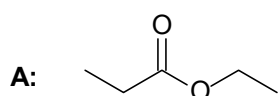
Daher wurde noch eine nicht von der 1,2-Prototropie abhängige Möglichkeit zur Bildung eines Nitrons getestet. Durch Acylierung am Stickstoff des Oxims **250** sollte sich Nitron **252** bilden, das zum Bicyclus **253** abreagieren könnte (Schema 3.42).

**Schema 3.42:** Suche nach Cyclisierungsbedingungen für 4,5-Dimethyl-hex-4-enaloxim.

Diese Variante untersuchte man mit verschiedenen Acylierungsmitteln sowohl ohne als auch mit Lewissäuren als Katalysatoren der Cycloaddition (Tabelle 3.4).

**Tabelle 3.4:** Cyclisierungsversuche mit verschiedenen LS und Acylierungsmitteln.

LS	Acylierungsmittel	LM	Reaktionszeit	Temperatur	reisoliertes Edukt	Produkt
—	A	A	24 Stunden	RT	94%	—
—	A	A	24 Stunden	80°C	92%	—
1Äq. AlMe <sub>3</sub>	C	Toluol	2 Stunden	RT	—	—
1Äq. BCl <sub>3</sub>	A	Hexan	24 Stunden	RT	85%	—
1Äq. FeCl <sub>3</sub>	B	—	24 Stunden	RT	—	—
1Äq. BF <sub>3</sub> *OEt <sub>2</sub>	A	Et <sub>2</sub> O	12 Stunden	RT	93%	—
1Äq. BF <sub>3</sub> *OEt <sub>2</sub>	B	Et <sub>2</sub> O	12 Stunden	RT	42%	—
1Äq. BF <sub>3</sub> *OEt <sub>2</sub>	C	Et <sub>2</sub> O	12 Stunden	RT	—	—



Dabei fällt auf, dass Säurechlorid und Anhydrid zur Zersetzung des Oxims führen. Die gleichzeitig angewandten AlMe<sub>3</sub> oder auch BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub> können dafür nicht verantwortlich sein, da diese das Oxim unter anderen Reaktionsbedingungen unverändert lassen (für AlMe<sub>3</sub> siehe

Tabelle 3.3). Nur Propionsäureethylester erlaubt die Reisolierung der Hauptmenge des Edukts. Leider führt keine der Varianten zur Acylierung, wodurch auch keine Produktbildung beobachtet werden konnte.

Da für die intramolekulare Oxim-Olefin-Cycloaddition gelegentlich sehr hohe Temperaturen bis 170°C erforderlich sind und diese starke Energiezufuhr sehr gut durch Bestrahlung mit Mikrowellen realisiert werden kann,<sup>[98]</sup> führte man abschließend einige der oben beschriebenen Experimente noch einmal in einem Mikrowellengerät bei höheren Temperaturen und Drücken durch (Tabelle 3.5).

**Tabelle 3.5:** Cyclisierungsversuche in der Mikrowelle.

Acylierungsmittel	LM	Reaktionszeit	Temperatur	reisoliertes Edukt	Produkt
—	—	10 Minuten	150°C	90%	—
—	Toluol	10 Minuten	150°C	92%	—
A	A	10 Minuten	150°C	90%	—

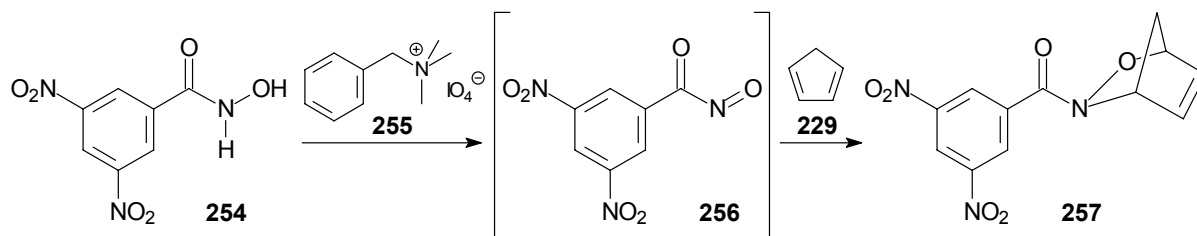


Da auch hier keinerlei Produktbildung erfolgte, schien die 1,3-DC (C, Schema 3.34) als Zugang zum gewünschten überbrückten System ungeeignet. Man wandte sich also der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion (A, Schema 3.34) zu, die einen zweiten Weg zu dieser Stoffklasse darstellt.

### 3.3.2 Synthese mittels Nitroso-*Diels-Alder*-Reaktion

Im Folgenden werden Versuche zu einer Reaktions-Sequenz beschrieben, die zwar racemisches Produkt liefert aber einen raschen Zugang zum gewünschten Grundkörper verspricht. Sollte der Bicyclus unter den Bedingungen der Aldoladdition Stabilität beweisen, müsste dann über asymmetrische Varianten<sup>[80, 81]</sup> oder eine effiziente Methode zur Racematspaltung nachgedacht werden.

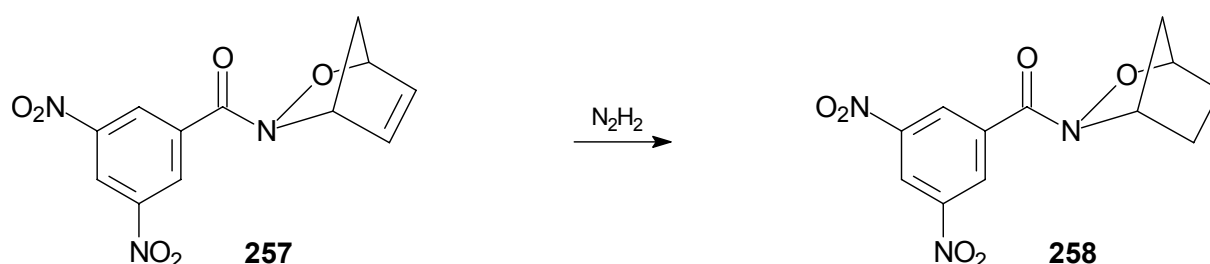
Die Synthese von *Just* und *Cutrone*<sup>[79]</sup> startet mit Hydroxamsäure **254**, aus der durch Oxidation mit Benzyltrimethylammoniumperiodat (**255**) intermediär die Nitrosoverbindung **256** erzeugt wird (Schema 3.43).



**Schema 3.43:** Aufbau des überbrückten Bicyclus' durch Nitroso-Diels-Alder-Reaktion.

**256** reagiert direkt mit in der Reaktionsmischung vorliegendem Cyclopentadien (**229**) zum 2,3-Oxabicyclo[2.2.1]hepten **257** ab. Der ungesättigte Bicyclus **257** konnte auf diese Weise in 60% Ausbeute synthetisiert werden. Die elektronenarme akzeptorsubstituierte Hydroxamsäure **254** wurde aus zweierlei Gründen als Ausgangsmaterial gewählt. Erstens sind neutral- oder donorsubstituierte 2,3-Oxabicyclo[2.2.1]heptene instabil und zerfallen schon bei Raumtemperatur.<sup>[78, 79]</sup> Zweitens, was für die Belange der vorliegenden Arbeit von besonderer Wichtigkeit ist, sollte die Dinitroben-

zoylgruppe nach Reduktion der Doppelbindung im Bicyclus leicht vom Stickstoff abspaltbar sein, um den gewünschten Grundkörper **227** (Schema 3.34) freizusetzen. Als Reagenz für die Reduktion zum 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan **258** haben *Just* und *Cutrone*<sup>[79]</sup>  $\text{BH}_3$  angegeben. Die von ihnen beschriebene Reaktion konnte jedoch nicht reproduziert werden. Mit  $\text{BH}_3$  als Reagenz durchgeführte Versuche ergaben wiederholt keine zufriedenstellenden Ergebnisse, Produktbildung war nicht beobachtbar, es konnte kein Edukt reisoliert werden. Daraufhin wurden andere Reduktionsbedingungen gesucht. Die Stabilität der N-O-Bindung gegenüber Reduktionsmitteln betreffend, hatte man bei der Hydrierung der Doppelbindung in der Seitenkette des Isoxazolidins **193** (Schema 3.21) hervorragende Erfahrungen mit Diimin gemacht, weshalb diese Methode auch hier angewandt werden sollte. Zunächst versuchte man die Hydrierung des ungesättigten Bicyclus' **257** mit aus Hydrazin erzeugtem Diimin (Schema 3.44).



**Schema 3.44:** Reduktion zum 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

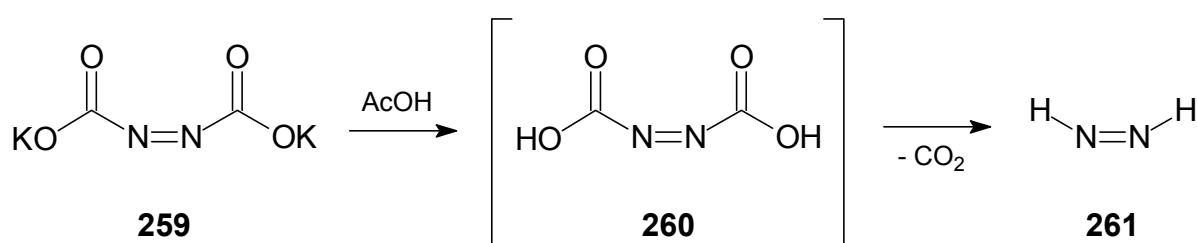
Aufgrund der hervorragenden Löslichkeit von **257** in Dichlormethan wurde dieses als Lösungsmittel gewählt, außerdem erwartete man, dass eventuell durch Hydrazin freigesetzter reduzierter Bicyclus darin ebenfalls gut löslich und daher leicht isolierbar sein sollte. Die Oxidation von Hydrazin durch Wasserstoffperoxid zu Diimin war an der Gasentwicklung zu beobachten, trotzdem erfolgte kein Umsatz, das Edukt konnte unverändert zurückerhalten werden (#1, Tabelle 3.6).

**Tabelle 3.6:** Reduktionsversuche mit Diimin aus Hydrazin.

#	Lösungsmittel	Hydrazin	Wasserstoffperoxid	Temperatur	Dauer	reisoliertes Edukt
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 Äquivalente	5 Äquivalente	0°C	1 h	93%
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 Äquivalente	5 Äquivalente	RT	3 h	40%
3	Methanol	25 Äquivalente	5 Äquivalente	0°C	1 h	0
4	H <sub>2</sub> O/MeOH	12 Äquivalente	9 Äquivalente	0°C	1 h	0

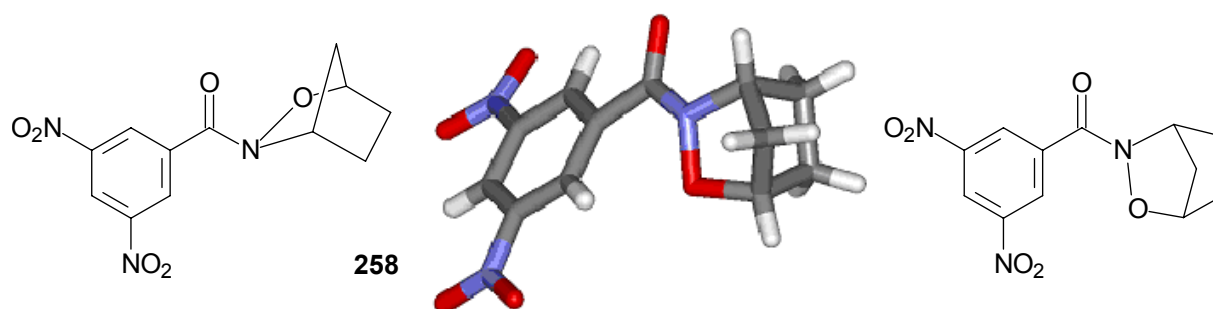
Dies wurde auf eine zu kurze Reaktionszeit und unzureichende Durchmischung zurückgeführt. Doch auch durch Änderung dieser Parameter (#2, Tabelle 3.6) konnte keine Produktbildung erreicht werden. Stattdessen beobachtete man Zersetzung des Edukts. Vermutlich kam es infolge eines nucleophilen Angriffs von Hydrazin an der Carbonylgruppe des Edukts zur Freisetzung des ungesättigten Bicyclus', der ohne Stabilisierung durch die Akzeptorgruppe zerfällt. Durch Wechsel des Lösungsmittels (#3, Tabelle 3.6) sollte eine (infolge möglicherweise verbesserter Löslichkeit von Diimin in Methanol) schnellere Einwirkung des Reduktionsmittels auf die Doppelbindung als des Hydrazins auf die Carbonylgruppe erfolgen. Dies scheiterte ebenso wie eine Verringerung des Hydrazinüberschusses (#4, Tabelle 3.6) um nucleophilen Angriff an der Carbonylgruppe zurückzudrängen.

Daher griff man auf eine andere Methode der Diiminierung zurück:<sup>[99]</sup> Kaliumazodicarboxylat **259** wurde in essigsaurer Lösung zersetzt (Schema 3.45).

**Schema 3.45:** Erzeugung von Diimin aus Kaliumazodicarboxylat.

Dabei geht die zunächst gebildete Azodicarbonsäure (**260**) unter Decarboxylierung in Diimin (**261**) über. Die Durchführung dieser Reaktion erfolgte direkt in einer Lösung

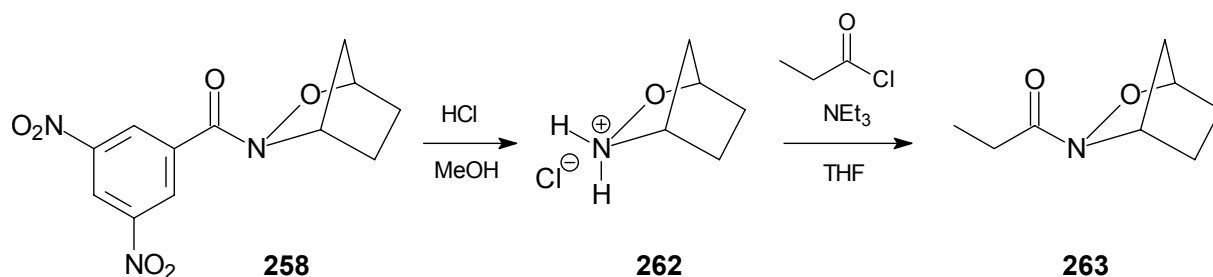
von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]hept-5-en (**257**) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ . Die Reduktion durch das freigesetzte Diimin lieferte in 99% Ausbeute das gewünschte Bicycloheptan **258** (Schema 3.44), welches man als kristallinen Feststoff isolierte. Mit den so erhaltenen Kristallen konnte eine Kristallstrukturanalyse (Kapitel 7.7) durchgeführt werden, die den Strukturbeweis für Bicyclus **258** lieferte (Abbildung 3.11).



**Abbildung 3.11:** Kristallstruktur des überbrückten Bicyclus **258**.

Dies ist auch insofern erwähnenswert, als *Just* und *Cutrone* berichten, **258** aus **257** durch Reduktion mit  $\text{BH}_3$  in 65% Ausbeute als gelbes Öl erhalten zu haben.<sup>[79]</sup>

Von dem gesättigten Bicyclus **258** wurde durch Erwärmen auf 60 °C mit 0.75 M HCl in Methanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (15:1) die Dinitrobenzoylgruppe abgespalten. Nach Abfiltrieren der freigesetzten Dinitrobenzoesäure und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das Hydrochlorid **262** (Schema 3.46).



**Schema 3.46:** Darstellung von *N*-Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

---

Die Acylierung der aus **262** durch Einwirkung von  $\text{NEt}_3$  erhaltenen freien Base verläuft in guten Ausbeuten und ergibt die *N*-propionylierte Verbindung **263** (80 % von **258** ausgehend), welche auch zur Prüfung der Stabilität des bicyclischen Gerüsts in Aldoladditionen eingesetzt wurde (Kapitel 4.6).

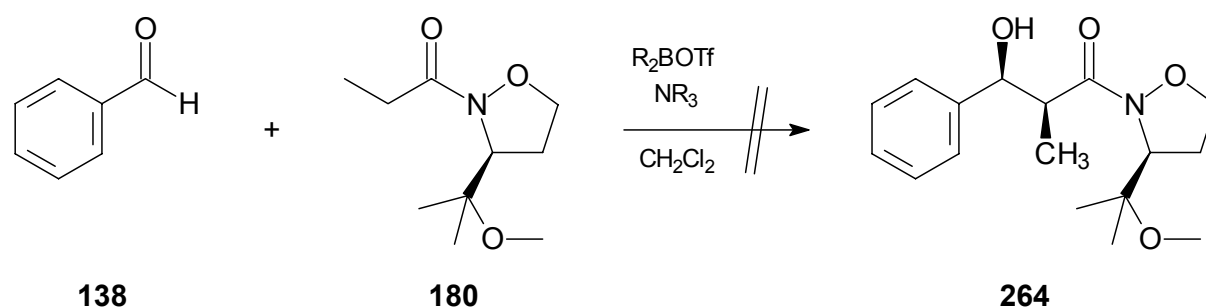
## 4 Aldolreaktionen

Nachdem die verschiedenen neuen Propionsäurederivate auf Basis unterschiedlicher *N*-*O*-heterocyclischer Systeme dargestellt waren, sollten diese alle als Nucleophile in Aldoladditionen eingesetzt werden. Dabei wollte man die Stabilität der verschiedenen heterocyclischen Ringsysteme unter den Reaktionsbedingungen der Aldoladdition überprüfen und das Maß der möglichen Übertragung stereochemischer Information bei der C-C-Verknüpfung bestimmen. Die einfache Diastereoselektivität, welche über die *syn*- oder *anti*-Konfiguration des Aldolprodukts entscheidet, ist dabei ebenso von Interesse wie die induzierte Diastereoselektivität, die die bevorzugte Bildung des Diastereomeren mit der gleichen relativen Konfiguration an den induzierten Zentren beschreibt. Hier richtete sich besonderes Augenmerk auf die Durchführbarkeit einer borunterstützten Reaktion, die, wie die Ergebnisse von Evans<sup>[1]</sup> und Abiko<sup>[10]</sup> zeigen, aufgrund der kurzen B-O-Bindung im Übergangszustand besonders gute Selektivitäten bei der Produktbildung erwarten lassen würde. An den dargestellten Aldolprodukten kann weiterhin die grundsätzliche Eignung der Weinrebamid-Analoga als Auxiliare für iterative Aldoladditionen überprüft werden, indem die Möglichkeit der Reetablierung einer Aldehydgruppe an Stelle des Amids untersucht wird. All diese Aspekte wurden anhand der hergestellten Auxiliare untersucht; die Ergebnisse zu diesen vielseitigen Fragestellungen werden im folgenden Kapitel dargestellt.

### 4.1 *N*-Propionyl-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin

#### 4.1.1 Versuche zur Aldolreaktion mit *N*-Propionyl-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin

Aus dem neu zur Verfügung stehenden, am Seitenketten-Sauerstoff methylierten Propionisoxazolidid **180**, sollte mittels eines Dialkylboryltriflats und eines tertiären Amins das entsprechende Borenolat erzeugt und mit Benzaldehyd (**138**) zur Reaktion gebracht werden (Schema 4.1).



**Schema 4.1:** Geplante Aldoladdition mit Borenolaten aus **180**.

Sowohl mit Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat (#1, Tabelle 4.1) als auch mit Di-*c*-pentylboryltrifluormethansulfonat (#2, Tabelle 4.1) und Triethylamin als Base wurde nach Zugabe von Benzaldehyd kein Produkt **264** gebildet. Die anteilige Menge reisolierten Edukts zeigt aber, dass das Isoxazolidin **180** unter diesen Versuchsbedingungen stabil ist.

**Tabelle 4.1:** Versuche zur Aldoladdition mit Borenolaten aus **180**.

#	Triflat	Amin	Enolisierung	Reaktion	reisoliertes Edukt
1	1.5 Äq. <i>n</i> Bu <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt <sub>3</sub>	1h -78°C	1h -78°C	89%
2	1.5 Äq. <i>c</i> Pent <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt <sub>3</sub>	1h -78°C	1h -78°C	86%
3	1.5 Äq. <i>n</i> Bu <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt <sub>3</sub>	1h -60°C	1h -60°C	50%
4	1.5 Äq. <i>n</i> Bu <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt <sub>3</sub>	1h -40°C	1h -40°C	30%
5	1.5 Äq. <i>n</i> Bu <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt <sub>3</sub>	1h -20°C	1h -20°C	—
6	1.5 Äq. <i>c</i> Pent <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub>	1h -78°C	1h -78°C, 0.5h -40°C	40%
7	1.5 Äq. <i>n</i> Bu <sub>2</sub> BOTf	1.7 Äq. NEt( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub>	1h -78°C	1h -78°C, 0.5h -40°C	40%

Der Ansatz war in beiden Fällen (#1 und #2) während der gesamten Versuchszeit auf -78°C gekühlt. Man vermutete darin die Ursache für das Ausbleiben der Reaktion und führte sie deshalb bei höheren Temperaturen sowohl während der Enolatbildung als auch nach Zugabe des Aldehyds durch (# 3-5, Tabelle 4.1). Eine Bildung des Aldoladdukts konnte dennoch nicht beobachtet werden; die Menge reisolierten Edukts nahm stark ab. Da auch keine weiteren Produkte isoliert werden konnten, führte dies zu der Annahme, dass die Stickstoff-Sauerstoff-Bindung möglicherweise durch von der Lewissäure unterstützten Angriff des Enolats am Stickstoff gespalten worden war. Derartige Reaktivitäten wurden von *Cordero et al.*<sup>[100]</sup>

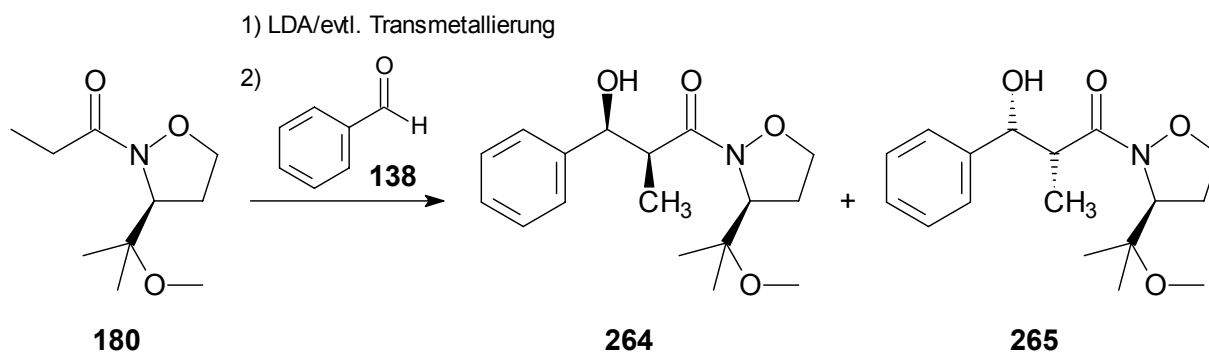
sowie *Hoffman et al.*<sup>[101]</sup> in ähnlichen Konstellationen an anderen Substraten beobachtet. Die aus dieser Spaltung hervorgehenden Zersetzungsprodukte sind ausreichend polar, um bei der Aufarbeitung in der wässrigen Phase zu verbleiben.

Da die Reaktivität von Enolaten oft stark von den Enolisierungsreagenzien Triflat und Amin abhängig sind, wurden noch zwei Versuche mit Hünigscher Base unternommen (#6+7, Tabelle 4.1). Aber auch hier war keine Produktbildung zu beobachten. Ein Teil des Edukts **180** konnte reisoliert werden, ein Teil des am Enolat gebundenen Isoxazolidins zersetzte sich während der Reaktionszeit mit erhöhter Temperatur, die man nach Zugabe des Aldehyds in Hoffnung schnellerer Reaktion mit diesem auf - 40°C angehoben hatte.

Als bemerkenswerte Eigenschaften bleiben die Instabilität dieses Isoxazolidinrings bei erhöhten Temperaturen (mögliche Erklärung siehe oben) und die Unreaktivität des Enolats gegenüber dem Aldehyd festzuhalten. Letztere rührt eventuell von einer starken Komplexierung des Bors im Enolat, etwa über den Methoxysauerstoff her. Eine Komplexierung kann die Lewisacidität des Bors so weit erniedrigen, dass eine für die Reaktion notwendige Aktivierung der Carbonylgruppe des Aldehyds nicht mehr möglich ist.<sup>[102]</sup> Ob eine Komplexierung über den Methoxysauerstoff vorliegt könnte durch Verwendung des an der Seitenkette desoxygenierten Isoxazolidins überprüft werden, was eine weitere Motivation für deren Realisierung darstellte (siehe Kapitel 4.2).

Zunächst wurden jedoch mit dem vorliegenden Propionylisoxazolidid Lithium-Enolate dargestellt und zur Reaktion gebracht. Lithium ist im Gegensatz zu anderen Alkalimetallen insofern für die Reaktion geeignet als die daraus resultierenden Aldolate konfigurationsstabil wie jene von Titan oder Bor sind.<sup>[8]</sup> Was gute Diastereoselektivitäten angeht sind die Beispiele in der Literatur dünn gesät, wenngleich vorhanden.<sup>[103, 104]</sup> So wurden die Lithiumenolate des Propionylisoxazolidids **180** sowohl direkt als auch nach Transmetallierung mit Bor- oder Titan-Reagentien in Reaktionen mit Benzaldehyd (**138**) untersucht (Schema 4.2, Tabelle 4.2).





**Schema 4.2:** Aldoladditionen nach Enolisierung von **180** mit LDA.

**Tabelle 4.2:** Versuche zur Aldoladdition mit Enolaten aus **180**

#	Transmetallierung	Enolisierung	Lösungsmittel	Reaktion	Ausbeute	Verhältnis RRS:SSS
1	1 Äq. (cPent) <sub>2</sub> BOTf	60min -78°C	Toluol	60min -78°C	26%	1 / 0.72
2	—	5min -78°C	Toluol	30min -78°C	52%	1 / 1.13
3	—	5min -78°C	THF	60min -78°C	87%	1 / 0.83
4	—	5min -78°C	THF	60min -78°C	91%	1 / 0.85
5	1 Äq. ClTi(OiPr) <sub>3</sub>	45min -78°C	THF	60min -78°C	58%	1 / 1.67
6	1 Äq. ClTi(OiPr) <sub>3</sub>	60min -78°C	THF	90min -78°C	56%	1 / 1.76
7	1 Äq. ClTi(OiPr) <sub>3</sub>	45min 0°C	THF	60min -78°C	—	—

NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte ergaben, dass in keinem Fall *anti*-Isomere gebildet wurden. Dies leitete man aus den kleinen  $^3\text{J}$ -Kopplungen zwischen den Protonen an den neuerzeugten stereogenen Zentren ab, die um 3 Hz lagen.<sup>[105]</sup> Für das Lithium-Enolat bedeutet das also vollständiges Vorliegen in der Z-Konfiguration. Bei keiner der untersuchten Varianten zeigte sich eine besondere Bevorzugung der Bildung eines der beiden *syn*-Diastereomeren **264** oder **265**. Stets lag deren Verhältnis nahe 1:1. Die Transmetallierung mit Dicyclopentylboryltriflat (#1, Tabelle 4.2) wurde durchgeführt, um einen weiteren Beleg dafür zu haben, dass die Unreaktivität des Borenolats und nicht seine ausgebliebene Bildung Grund für das in Tabelle 4.1 beobachtete Nichtauftreten der Aldoladdition ist. Die erhaltene Ausbeute nach 60 Minuten Reaktionszeit ist sehr gering und stammt vermutlich aus der Reaktion von residualem Lithiumenolat.

Die Reaktion des Lithiumenolats selbst ergibt nach 30 Minuten Reaktionszeit eine Ausbeute von 52% (#2, Tabelle 4.2). Daher wurde die Reaktionszeit auf 60 Minuten erhöht, was mit einer Steigerung der Ausbeute auf 91% einhergeht (#4, Tabelle 4.2).

Interessanterweise wird durch den Wechsel des Lösungsmittels die Bevorzugung der Diastereomeren umgedreht. Statt eines Überschusses von **265** in Toluol (#2) erhält man in THF mehr **264** (#3).

Von der Transmetallierung zum Titanenolat erhoffte man sich aufgrund reduzierter Reaktivität bei der Aldoladdition eine Verstärkung der Diastereoselektion. Diese trat auch ein, allerdings nur in präparativ nicht nutzbarem Umfang (#4 vs. #5, Tabelle 4.2). Auch hier fand wieder ein Wechsel des bevorzugten Diastereomers statt. Die geringe Ausbeute wollte man durch eine Verlängerung der Reaktionszeit optimieren, was nicht gelang (#6). Daher wurde angenommen, dass nicht die Reaktion selbst, sondern die Aufarbeitung für die verminderte Ausbeute verantwortlich war. Aufgrund der unbefriedigenden Stereoinduktion wurde auf eine Optimierung der Aufarbeitung verzichtet, die auf eine vollständige Freisetzung des Produkts aus den bei der Hydrolyse entstehenden Titanverbindungen abgezielt hätte.

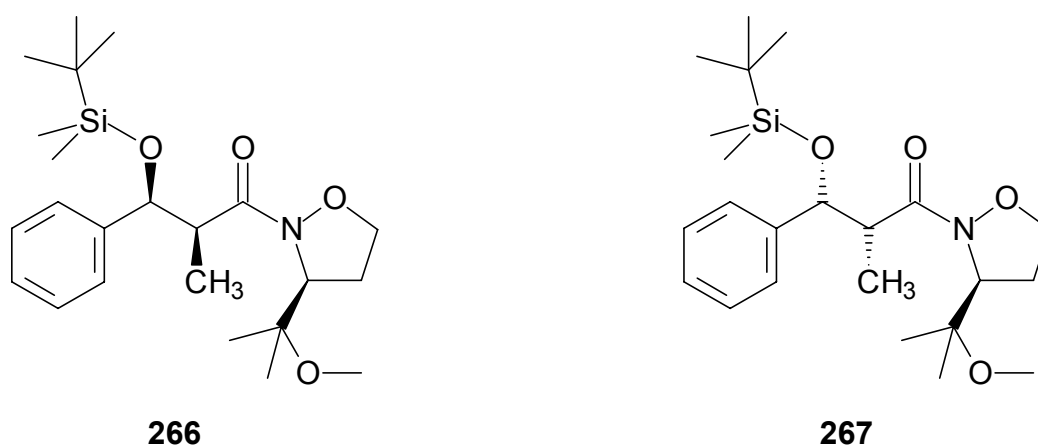
Ein Versuch, die Transmetallierung bei 0°C durchzuführen (#7, Tabelle 4.2), bestätigte die bereits oben besprochene Instabilität des enolatgebundenen Isoxazolidinringes bei erhöhten Temperaturen.

In der schon angesprochenen Hoffnung, dass die Reaktivität des Enolats in der Aldolreaktion erhöht sei, wenn eine Komplexierung des Bors durch den Sauerstoff in der Seitenkette nicht mehr gegeben wäre, wurden daher weitere Reaktionen mit dem desoxygenierten Auxiliar durchgeführt (Kapitel 4.2). Zunächst wird jedoch beschrieben, welche Versuche zur Bestimmung der absoluten Konfiguration und zur Reetablierung der Aldehydgruppe am Isoxazolidin ausgehend von den Aldolprodukten **264** und **265** (Schema 4.2) durchgeführt wurden.

#### **4.1.2 Reetablierung der Aldehydgruppe und Bestimmung der absoluten Konfiguration am Isoxazolidin**

Zur Durchführung einer iterativen Aldoladdition ist die Reetablierung einer Aldehydfunktion an Stelle des Isoxazolidids im jeweiligen Aldolprodukt notwendig. Dafür ist es zweckmäßig die bei der Aldoladdition gebildete OH-Gruppe zu schützen. Die Zugänglichkeit dieser OH-Gruppe für Elektrophile ist aber auch für die Dekora-

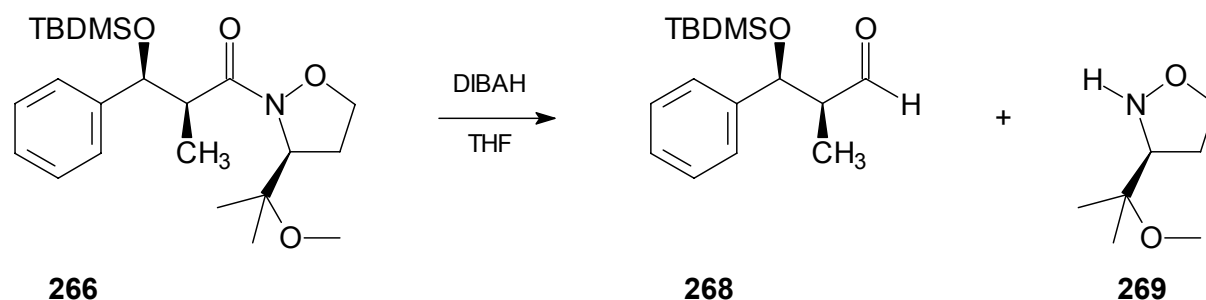
tion der Aldolprodukte im Sinne von Abbildung 1.1 zur Darstellung von potentiellen Peptidmimetika von grundlegendem Interesse. Als Reagenz wählte man *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl), wodurch später eine Fluorid-induzierte Abspaltung der Schutzgruppe zur erneuten Freisetzung des Sauerstoffs möglich sein sollte. Für diese Reaktion versetzte man eine Lösung von Aldolprodukt und Imidazol in DMF bei 0°C mit TBDMSCl. Aus **264** erhielt man so nach einer Reaktionszeit von 64 Stunden bei RT das geschützte Produkt **266** in 90% Ausbeute (Abbildung 4.1).



**Abbildung 4.1:** TBDMS-geschützte Aldolprodukte.

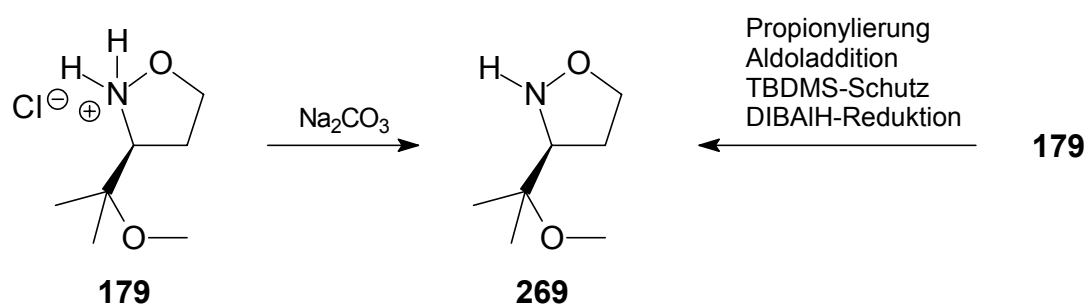
Das Aldolprodukt **265** lieferte auf die gleiche Weise nach 43 Stunden Reaktionszeit 93% des geschützten Derivats **267**. So hatte man neben den Einblicken in die Reaktivität der OH-Gruppe die Ausgangsverbindung für eine Reduktion des Isoxazolidids zum Aldehyd erhalten.

Die Darstellung des entsprechenden Aldehyds aus dem Aldoladdukt wurde bei -78°C mit DIBAH durchgeführt (Schema 4.3).



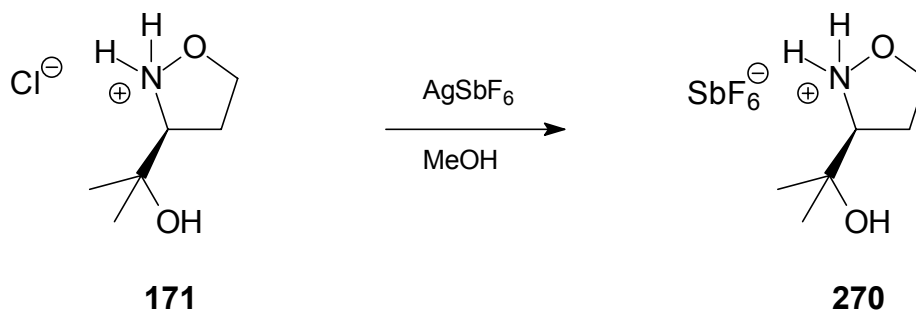
**Schema 4.3:** Reduktion eines Aldolprodukts mit DIBALH.

Das NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigt die gewünschten Signale des Aldehyds und des Isoxazolidins. Bei der Reinigung durch Flash-Chromatographie gelang jedoch nur die Isolierung von **269** in 75% Ausbeute. Das Isoxazolidin **269** konnte stereochemisch unverändert erhalten und mit einer aus dem Hydrochlorid **179** (Darstellung siehe Schema 3.13) durch Einwirkung von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dargestellten Probe anhand der NMR-Spektren und des Drehwertes als identisch festgestellt werden (Schema 4.4).



**Schema 4.4:** Überprüfung der stereochemischen Integrität des Isoxazolidins **269**.

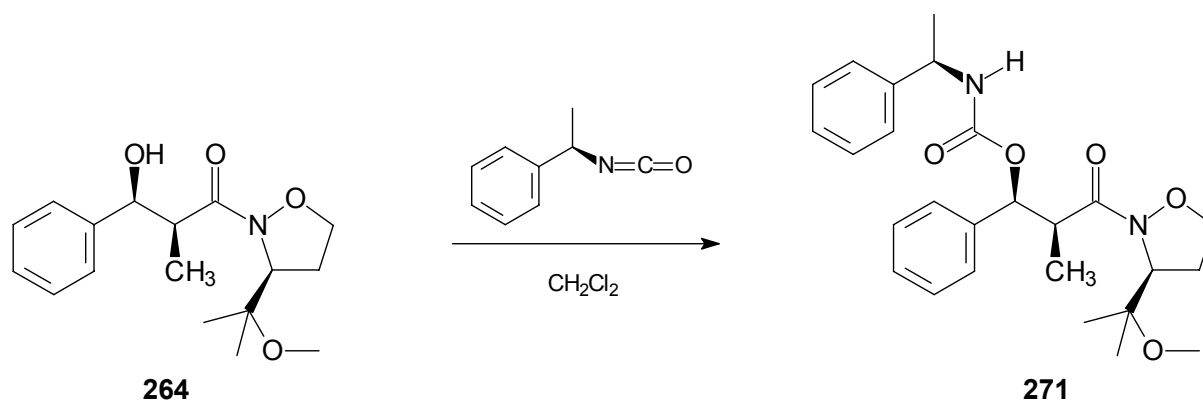
Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an den synthetisierten Isoxazolidinen waren bereits vorher Versuche durchgeführt worden. Beispielsweise wollte man ein kristallines Derivat erhalten, das über die anomale Röntgenstreuung eine direkte Bestimmung der absoluten Konfiguration ermöglicht hätte. Man versetzte dazu eine Lösung des Hydrochlorids **171** mit einer Lösung von Silberhexafluoroantimonat (Schema 4.5).



**Schema 4.5:** Bildung von 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidiniumhexafluoroantimonat.

Unter Abscheidung von Silberchlorid wurde so 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidiniumhexafluoroantimonat **270** dargestellt. Allerdings konnten keine zur Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle von **270** erhalten werden.

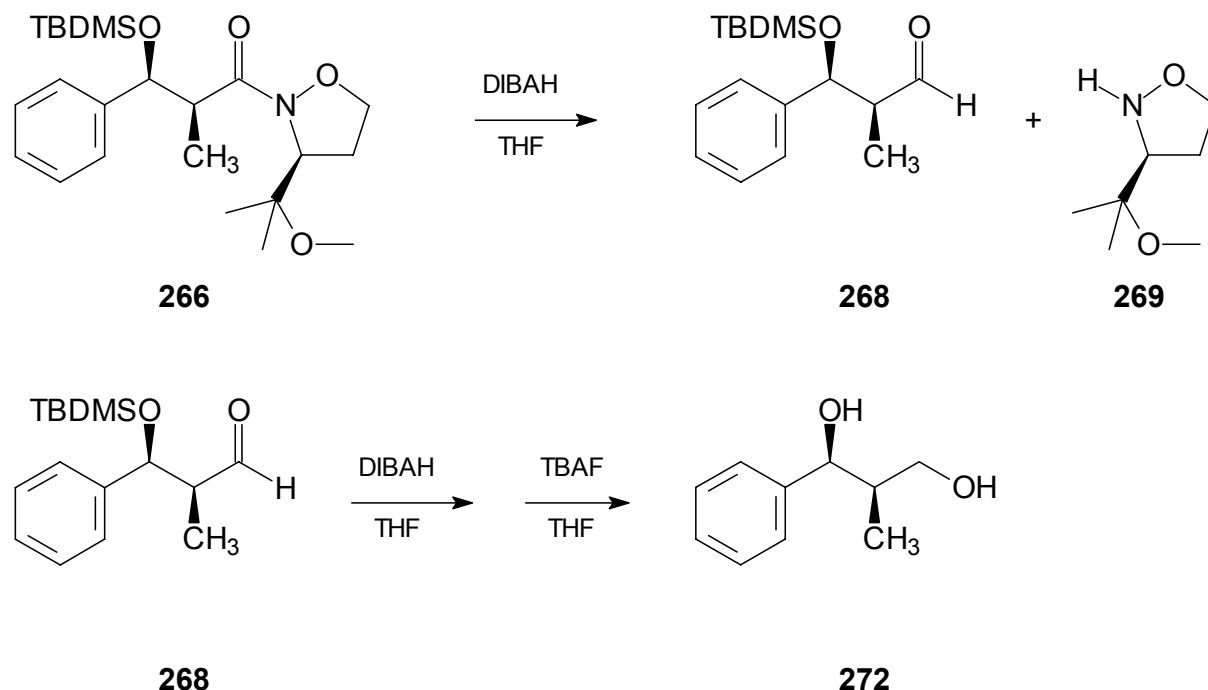
Die Synthese einer Verbindung, welche neben dem unbekannten stereogenen Zentrum am Isoxazolidin ein durch die Reaktion eingebrachtes, bekanntes stereogenes Zentrum enthält, war ein anderer Ansatz zur Bestimmung der Absolutkonfiguration mit Hilfe einer Röntgenstruktur, der mit der Synthese des Urethans **271** verfolgt wurde (Schema 4.6).



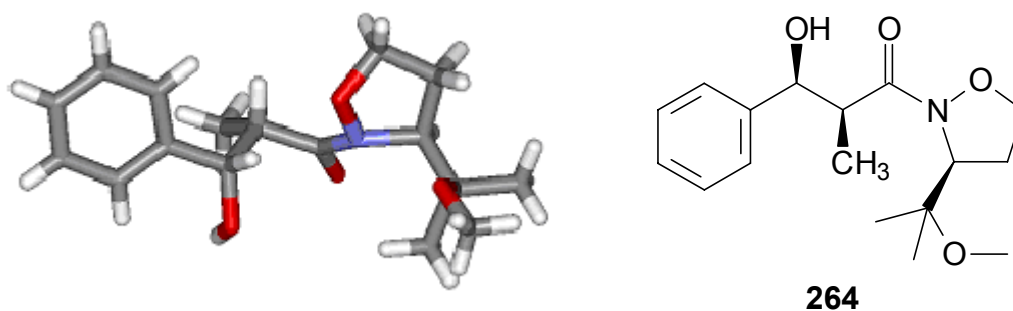
**Schema 4.6:** Bildung des *R*-Phenethylurethans **271**.

Dazu brachte man das Aldolprodukt **264** mit *R*-1-Phenylethylisocyanat zur Reaktion.<sup>[106]</sup> Von dem dadurch erhaltenen Urethan **271** konnten aber ebenfalls keine für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle erhalten werden, sodaß ein anderer

Weg beschrieben werden musste, der sich durch die Reduktion des aus dem Aldolprodukt **266** erhaltenen Aldehyds **268** zum Alkohol **272** eröffnen würde (Schema 4.7).



**Schema 4.7:** Bestimmung der absoluten Konfiguration am Isoxazolidin.



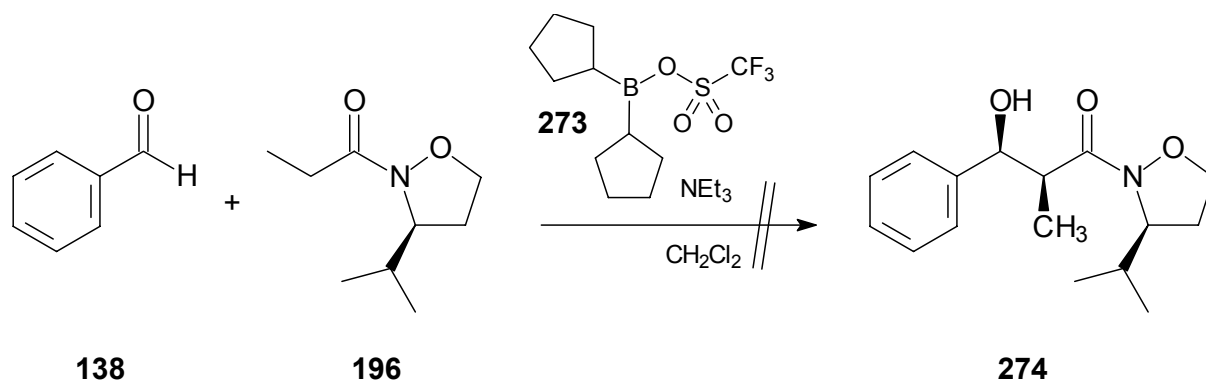
**Abbildung 4.2:** Kristallstruktur des Aldolproduktes **264**.

Da man mit Aldolprodukt **264** eine Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 4.2) hatte durchführen können, war es möglich, die dadurch erhaltene relative Konfiguration der stereogenen Zentren in **266** zu nutzen, um nach Reduktion zum Alkohol und Vergleich der physikalischen Parameter mit denen des literaturbekannten<sup>[107]</sup> Alkohols **272** diesen als Strukturelement bekannter absoluter Konfiguration zu verwenden und somit die absolute Konfiguration am Isoxazolidin **269** abzuleiten. Dazu wurde der Aldehyd **268** durch Reduktion mit DIBALH hergestellt und nach Aufarbei-

tung in einem direkt folgenden Ansatz zur Darstellung von Alkohol **272** weiter reduziert und entschützt. Über den Drehwert wurde verifiziert, dass (1*S*,2*R*)-1-Phenyl-2-methylpropan-1,3-diol (**272**) vorlag. Da aus der Röntgenstruktur die in Schema 4.7 gezeigte relative Konfiguration an den stereogenen Zentren belegt ist, ergibt sich das Isoxazolidin **269** als *S*-konfiguriert.

## 4.2 *N*-Propionyl-3*S*-(1-methyl-ethyl)-isoxazolidin

Nach der erfolgreichen Desoxygenierung an der Seitenkette stand *N*-Propionyl-3*S*-(1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**196**) für Versuche zu dessen Enolisierung und zur Reaktivität des Enolats bereit (Schema 4.8; Tabelle 4.3).



**Schema 4.8:** Versuchte Aldoladdition mit Borenolaten aus **196**.

**Tabelle 4.3:** Versuche zur Aldoladdition mit Borenolaten aus **196**.

#	Enolisierung	Reaktion	reisoliertes Edukt
1	2h -78°C	2h -78°C	77%
2	2h -40°C	2h -78°C	78%
3	2h -78°C	1h -78°C; 1h -40°C	81%
4	1h -78°C; 1h 0°C	2h -78°C	52%
5	2h -78°C	1h -78°C; 1h 0°C	50%

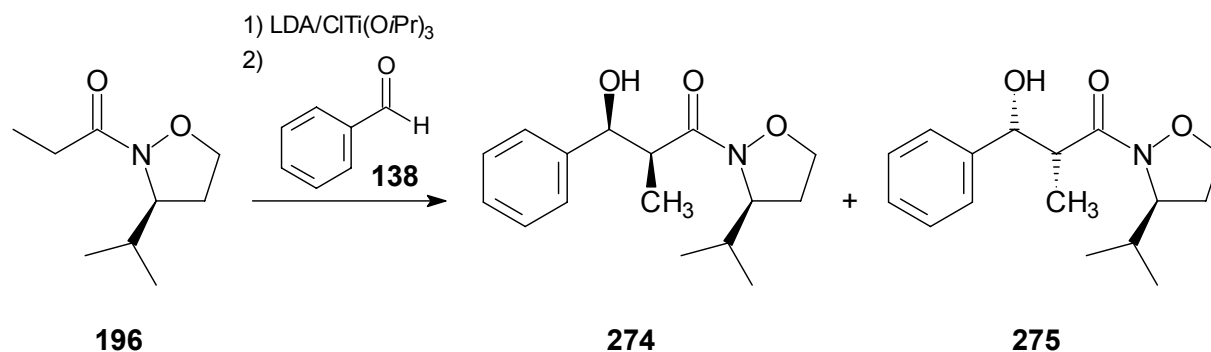
Der in Kapitel 4.1.1 diskutierte Einfluss der Methoxygruppe in der Seitenkette sollte so ersichtlich werden. Dafür versetzte man **196** jeweils mit 1.5 Äq. Dicyclopentylboryltriflat (**273**) sowie 1.7 Äq. Triethylamin und fügte nach Enolisierung 1.1Äq. Benzaldehyd hinzu. Trotz Variation der Dauer der Enolisierung sowie der Verweilzeit nach Benzaldehydzugabe und der jeweiligen Temperaturen der Reaktionsmischung

konnte eine Bildung des Aldolprodukts **274** oder seiner Diastereomeren nicht beobachtet werden.

Nach einer vollständigen Reaktionsführung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  konnten 77% Edukt reisoliert werden (#1), weshalb man davon ausging, dass entweder die Temperatur für die Enolisierung oder die Aldolreaktion zu niedrig sei. Darum führte man zwei Versuche mit höherer Temperatur bei der Enolisierung (#2, #4) und zwei Versuche mit höherer Temperatur bei der Aldolreaktion (#3, #5) durch. Eine Temperaturerhöhung auf  $-40^{\circ}\text{C}$  war für die Stabilität des Systems tolerierbar, es konnten 78% beziehungsweise 81% Edukt reisoliert werden (#2, #3). Erwärmung auf  $0^{\circ}\text{C}$  war jedoch zu viel, und nur noch etwa 50% des Edukts konnten wiedergewonnen werden (#4, #5). Diese Untersuchungen zeigen eine Nichtbeteiligung, oder zumindest eine nicht alleinige Verantwortlichkeit der Methoxygruppe an der Unreaktivität des Bor-Enolats. Dass ein solches vorliegt, scheint aufgrund des Zerfalls wahrscheinlich, den man sich über einen Angriff des Enolats an der N-O-Bindung erklärt. Die in Kapitel 4.1 beschriebene Komplexierung des Bors könnte möglicherweise auch durch den Isoxazolidin-Sauerstoff erfolgen, was die Einsetzbarkeit dieser Verbindungsklasse bei borvermittelten Aldoladditionen infrage stellt. Daher wurden die in Kapitel 3.1.6 beschriebenen bicyclischen Isoxazolidine synthetisiert, deren Umsetzung unter eben diesen Bedingungen teilweise in der Literatur schon beschrieben wurde, und ihre Eignung überprüft (Kapitel 4.4).

In Analogie zu den beim Methoxy-substituierten Derivat zumindest vom Umsatz und der einfachen Diastereoselektivität her überzeugenden Ergebnissen mit Lithium- und Titanenolaten wurden auch aus **196** durch Enolisierung mit LDA und Transmetallierung mit Chlortrisisopropoxytitanat Titanenolate dargestellt und mit Benzaldehyd (**138**) zur Reaktion gebracht (Schema 4.9, Tabelle 4.4).



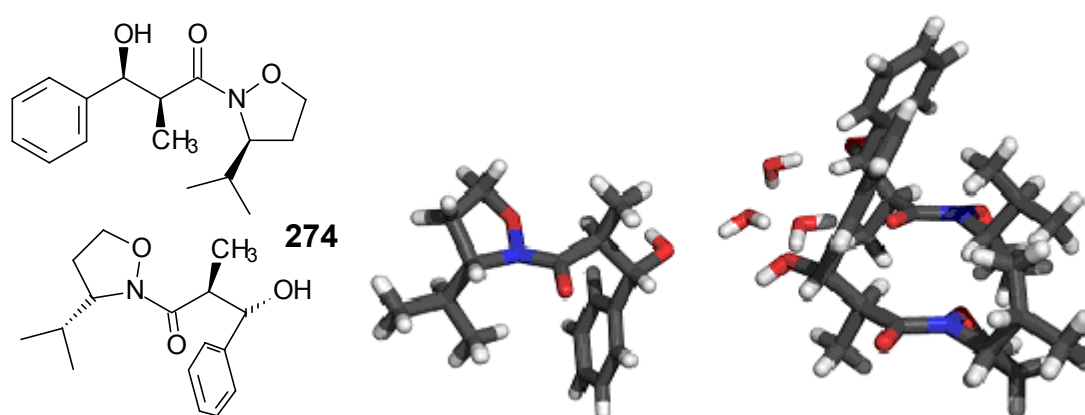


**Schema 4.9:** Aldoladditionen mit Titanenolaten von **196**.

**Tabelle 4.4:** Aldoladdition mit Titanenolaten aus **196**.

#	Reaktionsdauer und -temperatur	Ausbeute	Verhältnis <i>RRS</i> : <i>SSS</i>
1	30min -78°C; 30min -40°C	55,7%	1 / 0.45
2	30min -78°C; 30min -60°C	56,3%	1 / 0.47
3	60min -78°C	58%	1 / 0.44

Es bilden sich die beiden Aldolprodukte **274** und **275**. Sowohl die Ausbeute als auch das Diastereomerenverhältnis zeigen keine Temperaturabhängigkeit (#1-#3, Tabelle 4.4). Die Induktion ist stärker als im Fall der methoxysubstituierten Isoxazolidine (Tabelle 4.2), jedoch mit etwa 2:1 immer noch nicht präparativ ausreichend. Mit Aldolprodukt **274** konnte eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden (Abbildung 4.3).



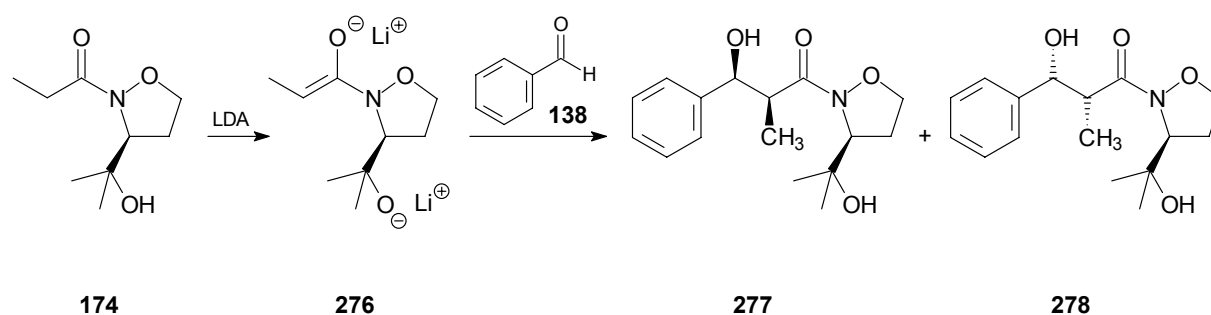
**Abbildung 4.3:** Kristallstruktur des Aldolprodukts **274**.

In der Elementarzelle liegen drei Produktmoleküle und drei Moleküle Wasser vor.

Interessanterweise ist die durch Kenntnis der Kristallstruktur ermittelbare Bevorzugung der Absolutkonfiguration invers zu der bei den Titanenolaten aus **180** beobachteten, was für letztere auf eine Beteiligung des Methoxysauerstoffs bei der Komplexierung des Titans schließen lässt. Der nicht methylierte Sauerstoff sollte zu einer stärkeren Wechselwirkung befähigt sein. Dies könnte eine Verstärkung der Diastereoselektivität bewirken. Daher wurde auch die Aldoladdition mit Enolaten des nichtmethylierten Derivats **174** untersucht.

### 4.3 *N*-Propionyl-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin

Da sich bei den vorher beschriebenen Aldoladditionen (Schema 4.2, Schema 4.9) gezeigt hatte, dass die Methoxygruppe in der Seitenkette des Isoxazolidins **180** möglicherweise an der Komplexierung des Enolat-Metallkomplexes beteiligt ist, wollte man die Auswirkung der freien Hydroxy-Gruppe in **174** untersuchen. Dafür wurde mit zwei Äquivalenten LDA das Enolat-Alkoholat **276** aus **174** erzeugt (Schema 4.10).



**Schema 4.10:** Aldoladdition nach Enolisierung von **174** mit LDA.

Die Reaktion mit Benzaldehyd (**138**) lieferte die beiden *syn*-Aldolprodukte **277** (*SSS*) und **278** (*RRS*) in einem Verhältnis von 1:0.67 (#1, Tabelle 4.5).

**Tabelle 4.5:** Vergleich der Aldoladdition mit Enolaten aus **180** und **174**.

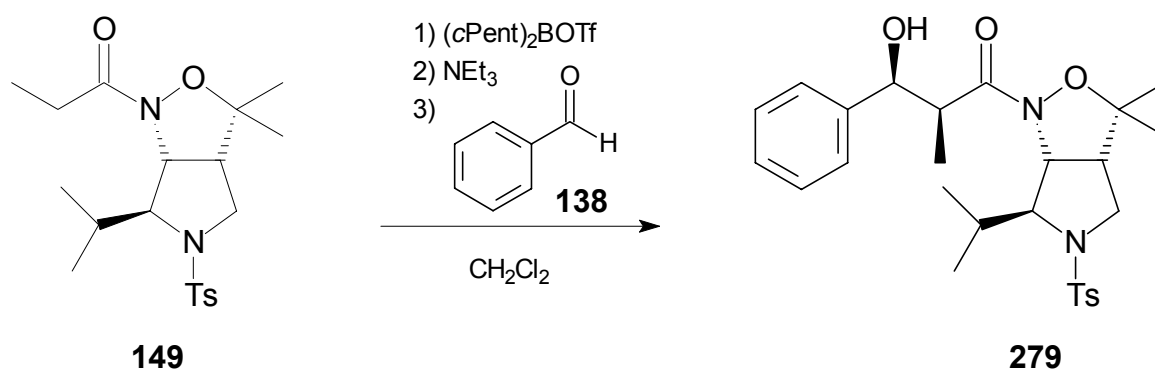
#	Isoxazolidin	Enolisierung	Lösungsmittel	Reaktion	Ausbeute	Verhältnis <i>RRS</i> : <i>SSS</i>
1	<b>174</b>	30min -78°C	THF	90min -78°C	52%	0.67 / 1
2	<b>180</b>	5min -78°C	THF	60min -78°C	91%	1 / 0.85

Die erzielte Diastereoselektivität war kaum besser als im Fall des Methoxy-Derivats **180** (#2, Tabelle 4.5), bei dessen Reaktion das Verhältnis der *syn*-Diastereomeren mit 1:0.85 (allerding mit umgedrehter Induktionsrichtung, mehr *RRS* als *SSS*) bestimmt wurde. Die etwas längere Reaktionszeit bei #1 wurde wegen der Dianionstruktur von **276** gewählt. Sowohl aufgrund der ebenfalls unbefriedigenden Induktion als auch der geringen Ausbeute bei der Reaktion des Dianions, wurden keine weiteren Versuche mit dem Isoxazolidid **174** durchgeführt.

Stattdessen wurde aufgrund der geringen Reaktivität und der höchst moderaten Induktion der untersuchten Isoxazolidin-Templete sowie deren Instabilität bei erhöhten Temperaturen die generelle Eignung der Isoxazolidine für die Bor-vermittelte Aldol-Reaktion überprüft. Man hielt sich hierbei als Vergleich an das eine in der Literatur dokumentierte erfolgreiche Beispiel.

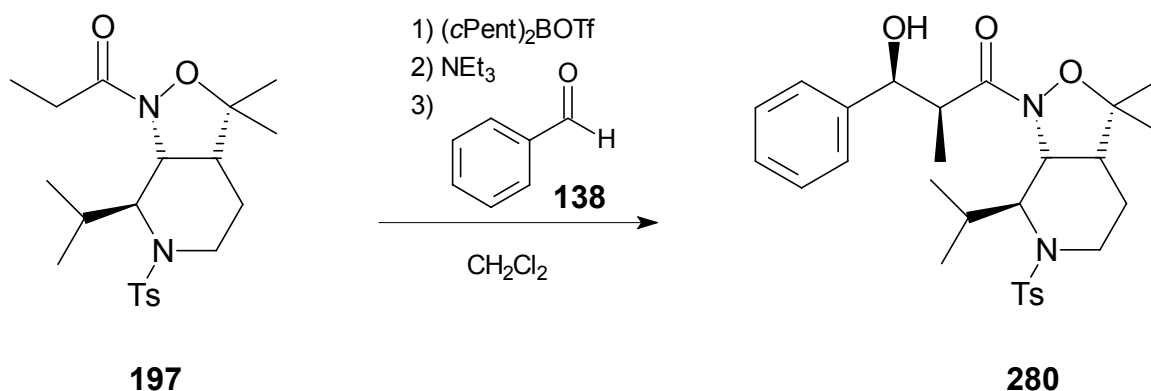
#### 4.4 Bicyclische Isoxazolidine

Aufgrund der oben (Kap. 4.1, 4.2, 4.3) vorgestellten negativen Erfahrungen mit Enolborinaten aus Propionylisoxazolididen sollte die Durchführbarkeit der einzigen literaturbekannten<sup>[10]</sup> Aldoladdition mit Isoxazolidin-Auxiliar überprüft werden. Das dort beschriebene Propionisoxazolidid **149** wurde in sein Enolborinat überführt und mit Benzaldehyd eine Stunde bei -78° C und eine Stunde bei 0°C zur Reaktion gebracht, was in der Bildung des Aldolproduktes **279** in 80 % Ausbeute resultierte. (Schema 4.11).



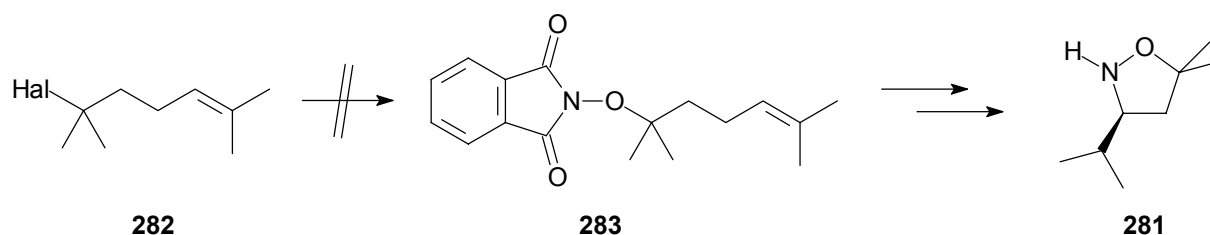
**Schema 4.11:** Aldoladdition mit bicyclischem Isoxazolidin **149**.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen bildete die im Rahmen dieser Arbeit erstmals synthetisierte Verbindung **197** das Aldolprodukt **280** in 85 % Ausbeute, zeigte sich also gut geeignet für die borvermittelte Aldoladdition an Benzaldehyd (Schema 4.12).



**Schema 4.12:** Aldoladdition mit bicyclischem Isoxazolidin **197**.

In beiden Fällen entstehen im Rahmen der Messgenauigkeit (NMR) keine *anti*-Produkte und nur ein *syn*-Produkt in 80% (**279**) bzw. 85% (**280**) Ausbeute. Die induzierte Diastereoselektivität war also in beiden Fällen vollständig. Die geminale Dimethylierung in Nachbarschaft zum Isoxazolidin-Sauerstoff erhöht anscheinend die Stabilität des enolatgebundenen Isoxazolidins durch Verringerung der Abgangsgruppenqualität, was erhöhte Reaktionstemperaturen erlaubt (1 Stunde bei 0°C). Des Weiteren vermindert sie möglicherweise durch den erhöhten sterischen Anspruch die Koordination des Ring-Sauerstoffs an Bor, wodurch dieses zur Aktivierung des Aldehyds befähigt bleibt und die Aldoladdition stattfinden kann. Deshalb wurden auch erste Versuche unternommen, die neuartigen monocyclischen Isoxazolidine, die den Oxazolidinon-Auxiliaren vom Evans-Typ nachempfunden sein sollten, mit einer geminalen Dimethylierung herzustellen. Die Synthese eines geminal dimethylierten Isoxazolidins **281** durch die Epoxidierungs-/ Cyclisierungssequenz (entsprechend Abbildung 3.1) war aber leider nicht erfolgreich, da tertiäre Halogenide **282** keine Substrate in der nucleophilen Substitution mit *N*-Hydroxyphthalimid sind und so das Alkenyloxyphthalimid **283** nicht dargestellt werden konnte (Schema 4.13).



**Schema 4.13:** Keine nucleophile Substitution an tertiären Halogeniden **282**.

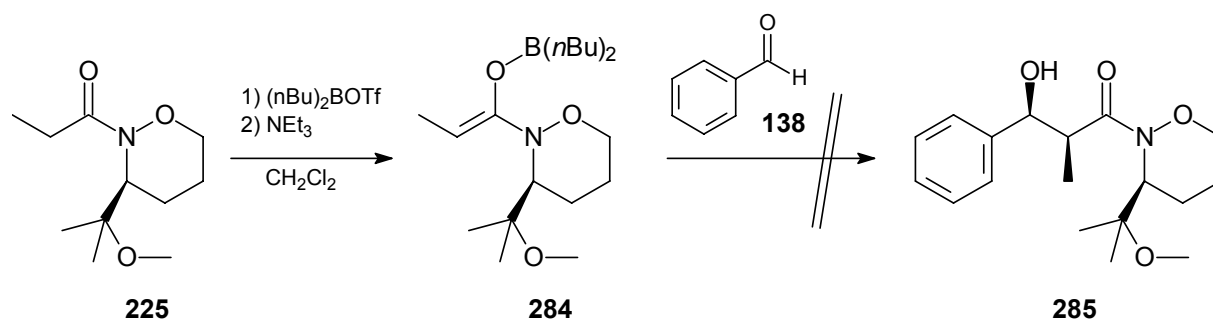
Für die Synthese des Isoxazolidins **281** wäre eine andere Methode der Darstellung des Alkens **282** notwendig, was im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter verfolgt wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass analog zum literaturbekannten Propionat-Baustein **149** (Schema 4.11) der bisher nicht bekannte bicyclische 5/6-Ring-Vertreter **197** (Schema 4.12) bei gleicher Selektivität mit 85 % Ausbeute zur Reaktion gebracht werden konnte. Im Gegensatz zu diesen erfolgreichen Umsetzungen bicyclischer Isoxazolidine konnten mit allen in den voranstehend beschriebenen Aldolreaktionen eingesetzten einfachen Isoxazolidinen keine präparativ interessanten Selektivitäten erzielt werden. Es ist aus Arbeiten von *Evans et al* bekannt,<sup>[108]</sup> dass aber auch bei Lithium-Enolaten ein sehr starker Einfluss des Restes R' am Carbonylkohlenstoff des Nucleophils im Übergangszustand **143** (Abbildung 2.3) der Aldoladdition besteht. Große, starre Reste verursachen gute Selektivitäten. Flexible oder kleine Reste haben geringe Induktion zur Folge. Möglicherweise ist der nicht weiter eingebundene Isoxazolidin-Ring nicht starr genug, um eine gute Selektivität zu bedingen. Auch deswegen versuchte man die Darstellung von 1,2-Oxazinanen, die als Sechsringe eine stabilere Konformation verglichen mit Fünfringen haben sollten und darüber hinaus auch größer als Isoxazolidine sind.

## 4.5 N-Propionyl-1,2-oxazinane

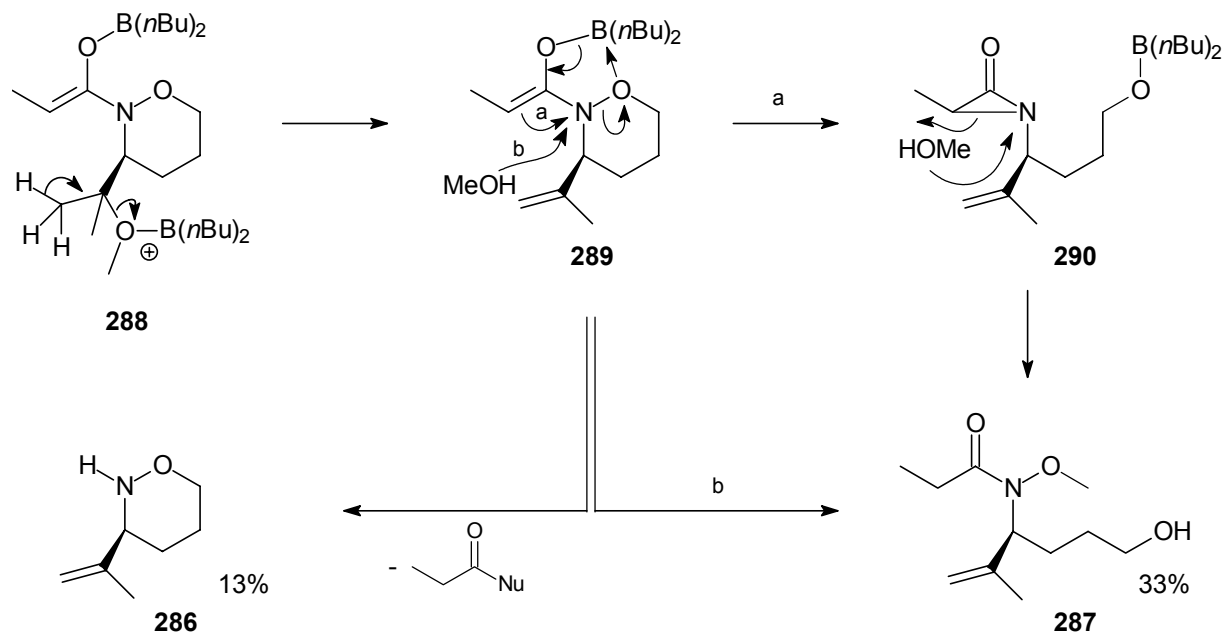
Nachdem man durch erfolgreiche Übertragung der bei den Isoxazolidinen erarbeiteten Methodik nichtracemische N-propionylierte Oxazinane zur Verfügung hatte, wollte man zunächst trotz der negativen Erfahrungen bezüglich der Ringstabilität bei

den Isoxazolidinen aus der Hoffnung auf bessere Selektivitäten eine borvermittelte Aldoladdition des aus *N*-Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**225**) erzeugten Enolats **284** an Benzaldehyd (**138**) versuchen (Schema 4.14).



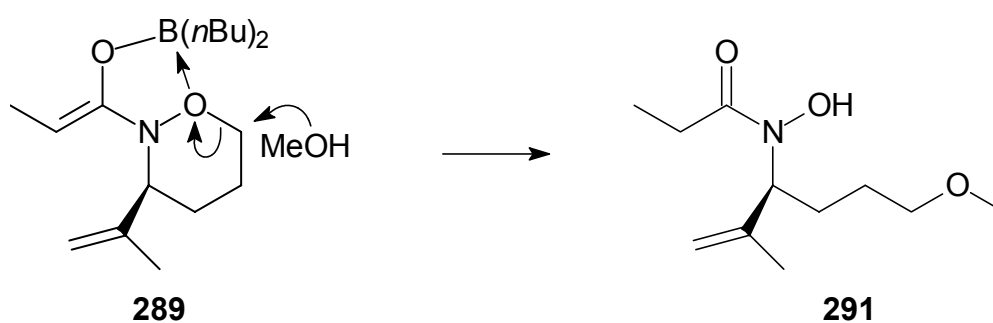
**Schema 4.14:** Versuchte Aldoladdition mit Borenolat aus Propionyloxazinan **225**.

Die Bildung des Aldolprodukts **285** blieb dabei zwar aus; man konnte aber, anders als im Fall der Isoxazolidine, Zersetzungsprodukte des Enolats isolieren. Hierbei handelte es sich um das Oxazinan **286** welches man in 13% Ausbeute erhielt, sowie den Hydroxamsäureester **287**, der in 33% Ausbeute gebildet wurde (Schema 4.15).



**Schema 4.15:** Zersetzung des *N*-Propionyloxazins bei der borvermittelten Aldolreaktion.

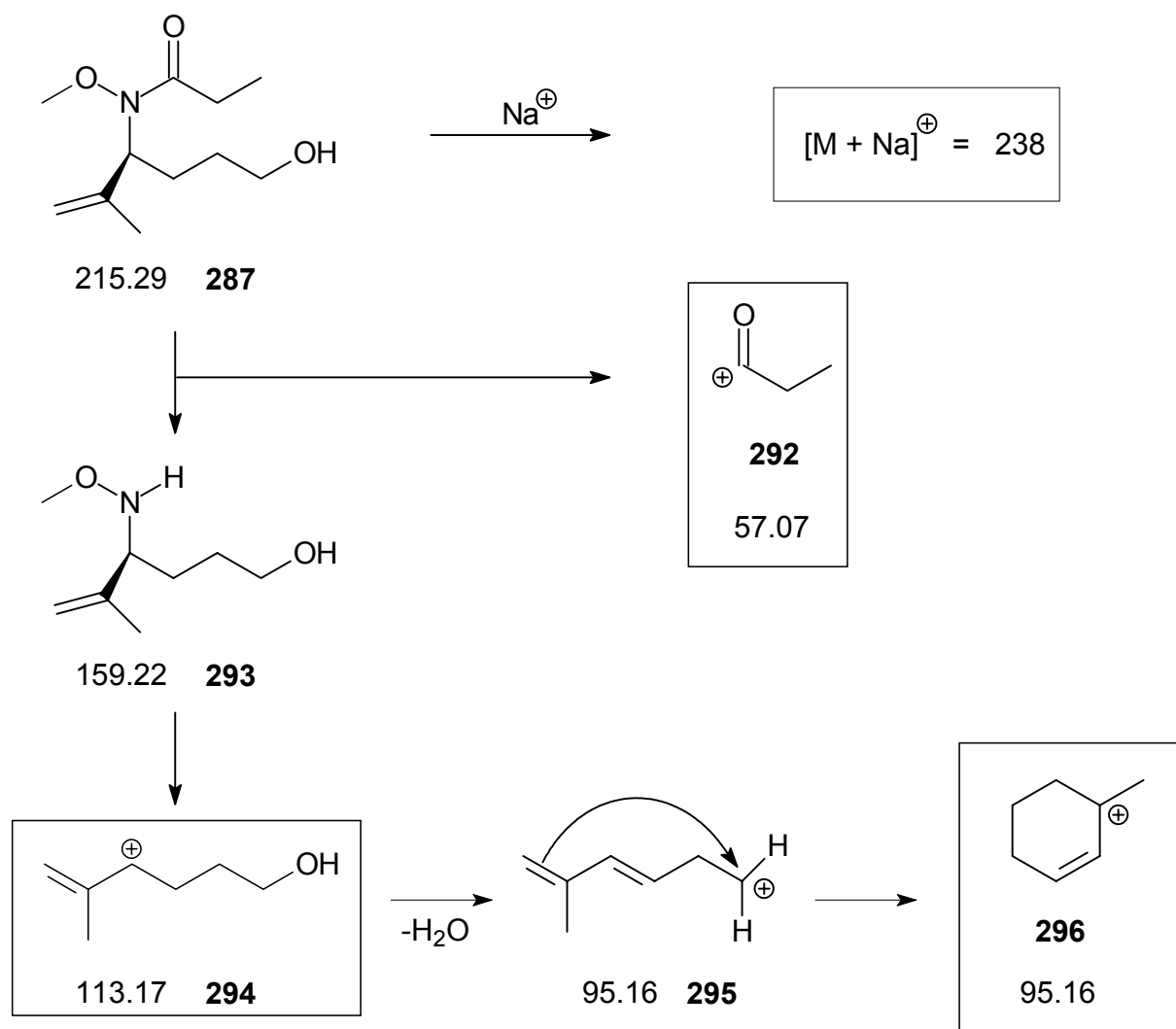
Den Einstieg in diese Nebenreaktionen, die Desoxygenierung des Auxilliars in der Seitenkette, erklärt man sich durch eine borvermittelte Eliminierung. Der Methoxy-sauerstoff des Enolats **284** (Schema 4.14) koordiniert dabei an weiteres Bor unter Bildung des Borinats **288**, woraus durch Deprotonierung und Abspaltung des Methoxyborans das in der Seitenkette ungesättigte Enolat **289** resultiert. Die Reaktion zu **286** verläuft vermutlich während der Aufarbeitung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ /Methanol durch nucleophilen Angriff an der zurückgebildeten Carbonylgruppe des Propionyl-Restes ab. Das zweite beobachtete Produkt **287** kann auf zwei Wegen aus **289** entstehen. Einerseits durch nucleophilen Angriff des Enolats am Stickstoff des Oxazinans wodurch dieses geöffnet und das  $\alpha$ -Lactam **290** gebildet wird (Weg a), wofür Literatur-evidenz für strukturell verwandte Beispiele besteht.<sup>[100, 101]</sup> Durch Öffnung des Lactams mit Methanol resultiert letztlich **287**. Andererseits wird durch Angriff von Methanol am Stickstoff des Oxazinans in **289** wiederum unter dessen Öffnung der Hydroxamsäureester **287** direkt gebildet (Weg b, Schema 4.15). Grundsätzlich hätte die Öffnung des Oxazinan-Ringes auch durch Angriff von Methanol am Kohlenstoff neben dem Ring-Sauerstoff erfolgen können, was die zu **287** isomere Verbindung **291** ergeben hätte (Schema 4.16).



**Schema 4.16:** Nicht beobachteter Zersetzungsweg an **289**.

Die einfachen 1D-NMR-Daten waren für eine Unterscheidung nicht ausreichend. Die Strukturaufklärung erfolgte durch Massenspektrometrie und 2D-NMR-Spektroskopie. Die für beide Isomere gleichermaßen gültige Verifizierung der Masse und Summenformel wurde wie folgt ausgeführt: Bei einem ESI-Experiment ergab sich ein

einziges Signal bei 238 m/z, das von der durch Anlagerung eines Natriumions positiv geladenen Verbindung **287** stammt und deren korrekte Molmasse von 215 ergibt (Schema 4.17).



**Schema 4.17:** Massenspektrometrie mit Hydroxamsäureester **287**.

Unter anderen Ionisierungs-Bedingungen beobachtete Hauptfragmente waren das Acyl-Kation **292**, dessen Abspaltung von **287** das nicht beobachtete Hydroxylamin **293** mit der Masse 159 ergibt. Nach Spaltung der N-C-Bindung entsteht daraus das beobachtete Fragment **294** mit der Masse 113, das nach Abspaltung von Wasser Alkenyl-Kation **295** bildet. Dieses Fragment der Masse 95 vollzieht vermutlich einen

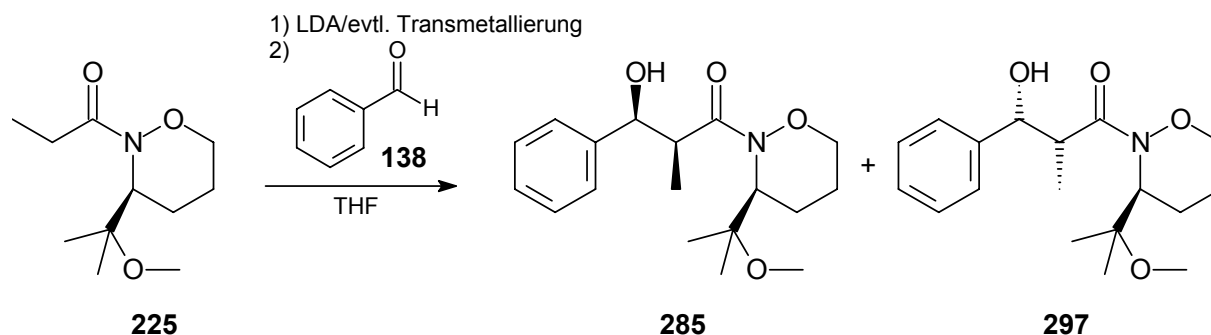


Ringschluss zum stabilen tertiären Cyclohexenyl-Kation **296** mit der gleichen beobachteten Masse 95.

Ein Experiment mit Hochauflösung ergab die korrekte Strukturformel  $C_{11}H_{21}NO_3$ , wobei die gemessene Masse (215.1507) um 1.4 mmu (erlaubt: 5) von der berechneten (215.1521) abwich.

Die Bestätigung, dass **287** und nicht **291** vorlag, erfolgte durch Auftreten einer Kopplung zwischen Carbonyl-Kohlenstoff und Methoxy-Protonen im HMBC-Spektrum. Kopplungen zwischen Protonen der Methoxy-Gruppe und Kohlenstoffatomen jenseits des Ether-Sauerstoffs sowie Protonen der Alkylkette und dem Methoxy-Kohlenstoff wie sie in **291** auftreten müssten, konnten dagegen nicht beobachtet werden.

Nachdem diese Experimente Einblick in den Zersetzungsmechanismus der Heterocyclen während der Bor-vermittelten Aldoladdition erbracht hatten, wollte man dann die Eignung des chiralen Oxazinans als Auxiliar in Aldoladditionen mit aus **225** erzeugten Lithium- und Titan-Enolaten überprüfen (Schema 4.18).



**Schema 4.18:** Aldoladdition mit Oxazinan-Auxiliar.

**Tabelle 4.6:** Aldoladdition mit Enolaten aus **225**.

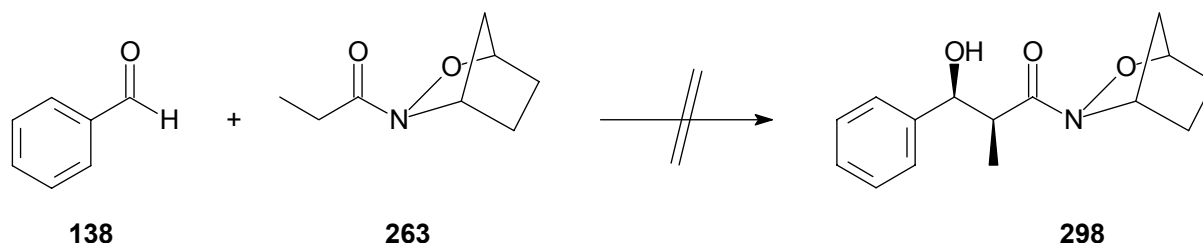
#	Transmetallierung	Enolisierung	Lösungsmittel	Reaktion	Ausbeute	Verhältnis <b>285:297</b>
1	—	30min -78°C	THF	120min -78°C	41%	1:1
2	1 Äq. $ClTi(OiPr)_3$	90min -78°C	THF	60min -78°C	53%	1:1

Dafür wurde wie im Fall der Isoxazolidine mit *in situ* erzeugtem LDA das Lithium-Enolat präpariert und zur Darstellung des Titan-Enolats mit 1 Äq.  $ClTi(OiPr)_3$  ver-

setzt. Die Reaktion sowohl des Lithium- (#1, Tabelle 4.6) als auch des Titanenolats (#2, Tabelle 4.6) mit Benzaldehyd (**138**) führte jeweils zu einem 1:1-Gemisch der beiden *syn*-Diastereomeren **285** und **297**. Die Induktion des chiralen Sechsrings ist also keineswegs besser als im Fall des Fünfringes, sondern schlicht nicht vorhanden. So erbrachte die Untersuchung der Aldoladditionen von *N*-Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan **225** neben den gewünschten Kenntnissen zur Nutzbarkeit als Auxiliar, einen Einblick in den Mechanismus der Zersetzung dieser Heterocyclen unter Einfluss eines am Stickstoff gebundenen Bor-Enolats.

#### 4.6 *N*-Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan

Von dem starren, raumgreifenden Oxazabicycloheptan versprach man sich eine deutliche Auswirkung auf die Stereoselektivität der Aldoladdition. Zunächst versetzte man den propionylierten Bicyclus **263** mit *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf sowie NEt<sub>3</sub> zur Enolisierung und fügte dann Benzaldehyd (**138**) zur Aldolreaktion hinzu (Schema 4.19, Tabelle 4.7, #1).



**Schema 4.19:** Versuchte Aldoladdition mit Enolaten aus *N*-Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan.

**Tabelle 4.7:** Versuchte Aldoladdition mit Enolaten aus **263**.

#	Enolisierung	Lösungsmittel	Reaktion	Ausbeute
1	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> BOTf; NEt <sub>3</sub> ; 120min -78°C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	120min -78°C	—
2	LDA; 30min -78°C	THF	90min -78°C	—

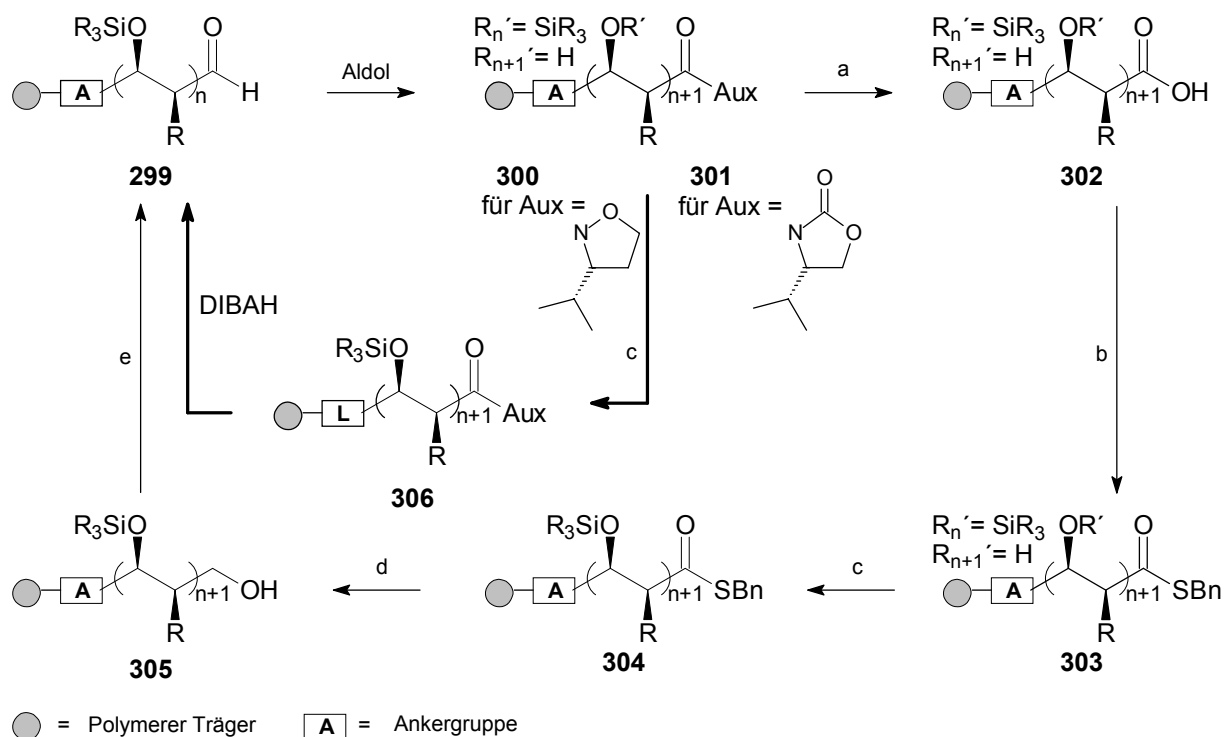
Die Reaktionsmischung wurde während der gesamten Reaktionszeit auf -78°C gehalten. Nach Beendigung der Reaktion wurde die ausgebliebene Bildung des Produkts **298** festgestellt, es konnte kein Edukt reisoliert werden. Der Bicyclus hatte sich offenbar unter den Reaktionsbedingungen zersetzt. Da die Heterocyclen bei Reaktionsfüh-

---

rung über Lithium-Enolate in den bisherigen Versuchen größere Stabilität als die Bor-Enolate gezeigt hatten, versetzte man in einem weiteren Ansatz (#2, Tabelle 4.7) **263** mit LDA zur Erzeugung des Enolats und mit Benzaldehyd zur Aldolreaktion. Doch auch hier konnte weder Produkt noch Edukt isoliert werden. Der überbrückte Bicyclus ist anscheinend noch etwas instabiler gegenüber nucleophilem Angriff durch das während der Reaktion vorliegende Enolat als die einfachen Ringe. Weitere Untersuchungen, dieses Grundgerüst als Auxiliar an Enolaten einzusetzen, wurden daher nicht unternommen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Polyketidstrukturen sind in der Natur sowie in der medizinischen Chemie ein häufig angetroffenes Strukturmotiv in biologisch aktiven Substanzen. Die Aldolreaktion ist (vor allem unter Verwendung chiraler Auxiliare oder Katalysatoren) geeignet, um das Strukturmotiv der  $\beta$ -Hydroxy-Carbonylverbindung aufzubauen. Bei einer iterativen Reaktionsführung können auch polyketidische Strukturen etabliert werden. Neben der Totalsynthese bekannter Naturstoffe wie Erythromycin oder Avermectin könnte man sich darüber auch den Nachbau peptoider Strukturen an einem hydrolysestabilen Rückgrat vorstellen (siehe Einleitung, Abbildung 1.1). Isoxazolidine und ähnliche *N*-*O*-Heterocyclen, die in *N*-acylierter Form das Strukturelement von Weinrebamiden tragen, sind als potentielle Auxiliare für die iterative asymmetrische Aldoladdition von großem Interesse, da sie wie die Weinrebamide direkt in einen Aldehyd überführbar sein sollten. Die bisher bekannte iterative Aldoladdition am polymeren Träger<sup>[4]</sup> benötigt hierfür vier Schritte (Schema 5.1).

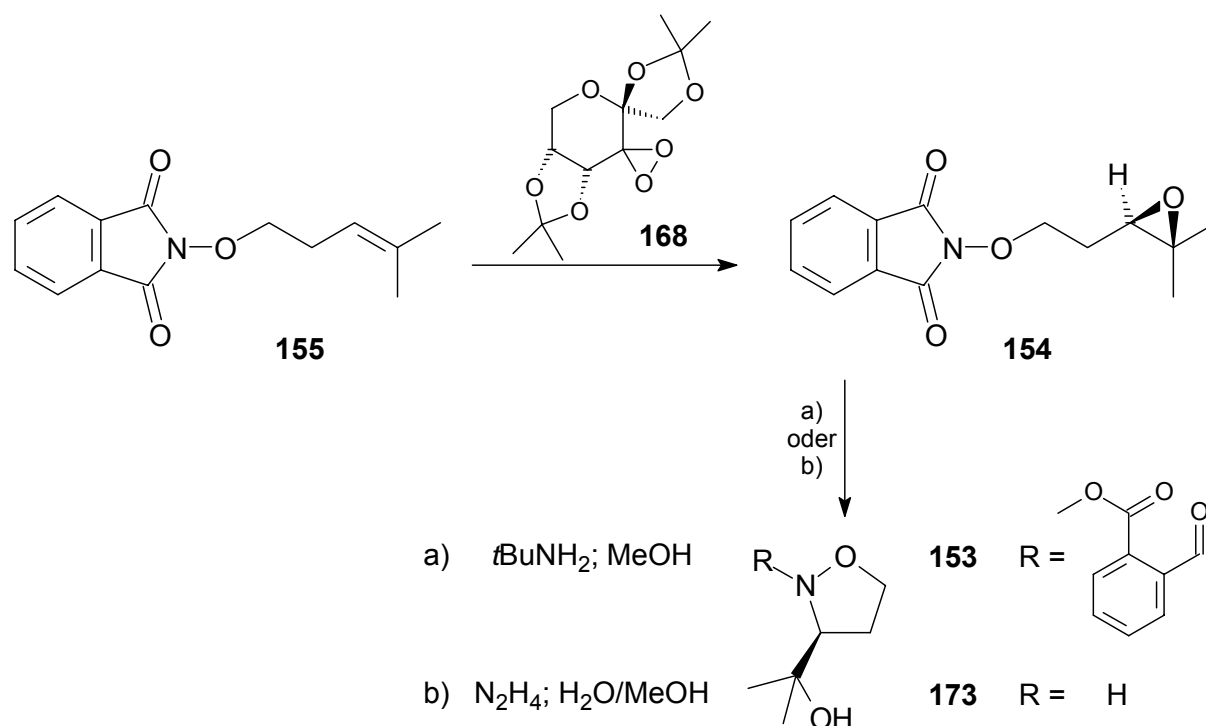


**Schema 5.1:** Potentielle Verkürzung der Reaktionssequenz bei der iterativen Aldoladdition.

$n$  = Anzahl der durchlaufenen Cyclen; a) LiOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; b) BnSH, DMAP, DCC, THF; c)  $\text{R}_3\text{SiX}$ ; d)  $\text{LiBH}_4$ , THF; e) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Mit dem Isoxazolidin-Auxiliar würde sich der Aufwand für die notwendige Re-etablierung des Aldehyds beim Aufbau von Ketid-Sequenzen beträchtlich verringern. Da bisher nur wenige Synthesen von Isoxazolidinen bekannt sind, die zu einem freien und damit der Acylierung zugänglichen Stickstoff führen, wurde die Darstellung neuer Isoxazolidine und anderer Heterocyclen, die den gewünschten Anforderungen entsprechen, untersucht. Die Verwendung solcher Auxiliare in einfachen Aldoladditionen ist nur an einer Stelle in der Literatur<sup>[10]</sup> beschrieben. Und dort wird auch nur ein spezieller Typ chiraler Isoxazolidine diskutiert. Daher wurden mit den verschiedenartigen im Laufe der Arbeit dargestellten Isoxazolidin-Auxiliaren auch auf diesem Gebiet Untersuchungen angestellt.

Zur Synthese der nichtracemischen Isoxazolidine **153** und **173** erarbeitete man zunächst einen effizienten Zugang zum erstmals beschriebenen Alken **155** (Schema 5.2).

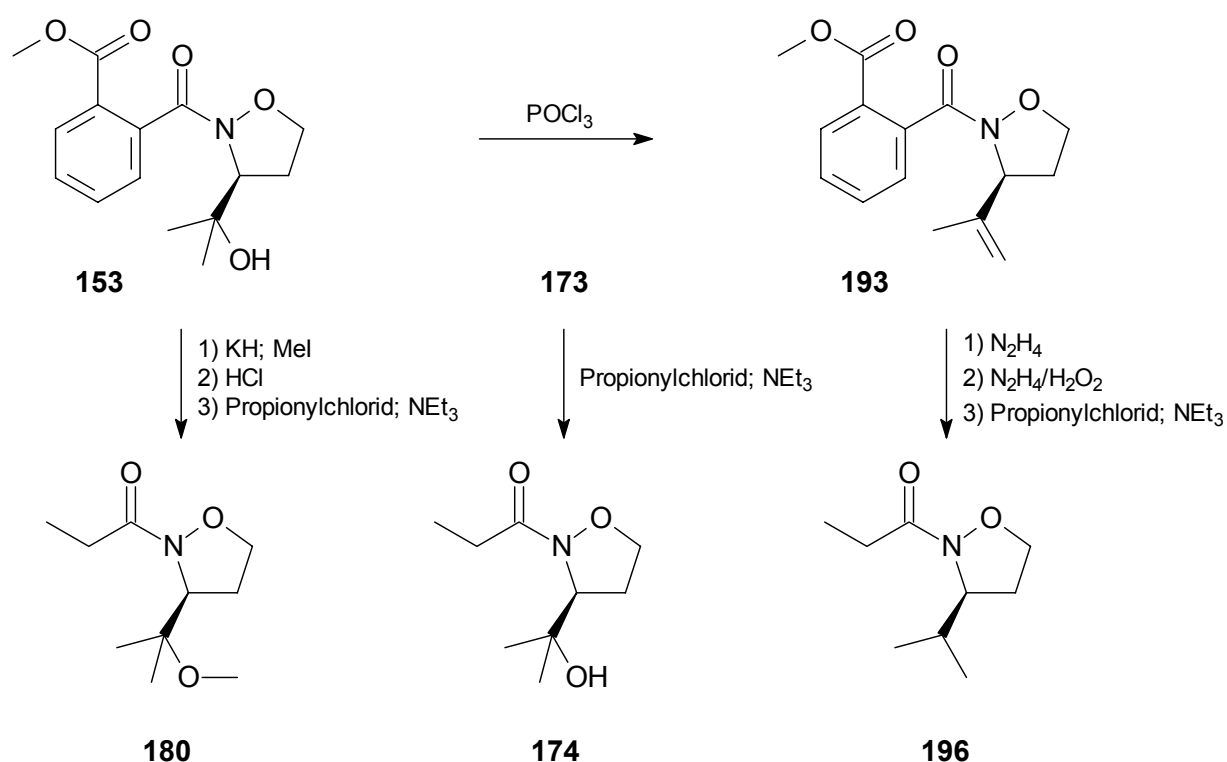


**Schema 5.2:** Synthese neuer Isoxazolidine durch intramolekulare Oxiranöffnung.

Für die Bereitstellung des enantiomerenangereicherten Oxirans **154** aus **155** wurden unter Verwendung des von *Shi et al.* <sup>[62]</sup> eingeführten chiralen Dioxirans **168** geeignete

Bedingungen gefunden, die **154** in einer Ausbeute von 95% mit einem *ee* von 86% liefern. Die Cyclisierung zu den Isoxazolidinen führte man unter verschiedenen Bedingungen durch und erhielt so die der Acylierung direkt zugängliche Verbindung **173** ebenso wie das für weitere Modifizierungen geeignete Phthalsäurederivat **153**.

Aus **153** erhielt man durch Methylierung des Alkohols, Abspaltung des Isoxazolidins vom Phthalsäurerest und Acylierung den als Nucleophil-Vorläufer in der Aldolreaktion geeigneten Propionat-Baustein **180** (Schema 5.3).

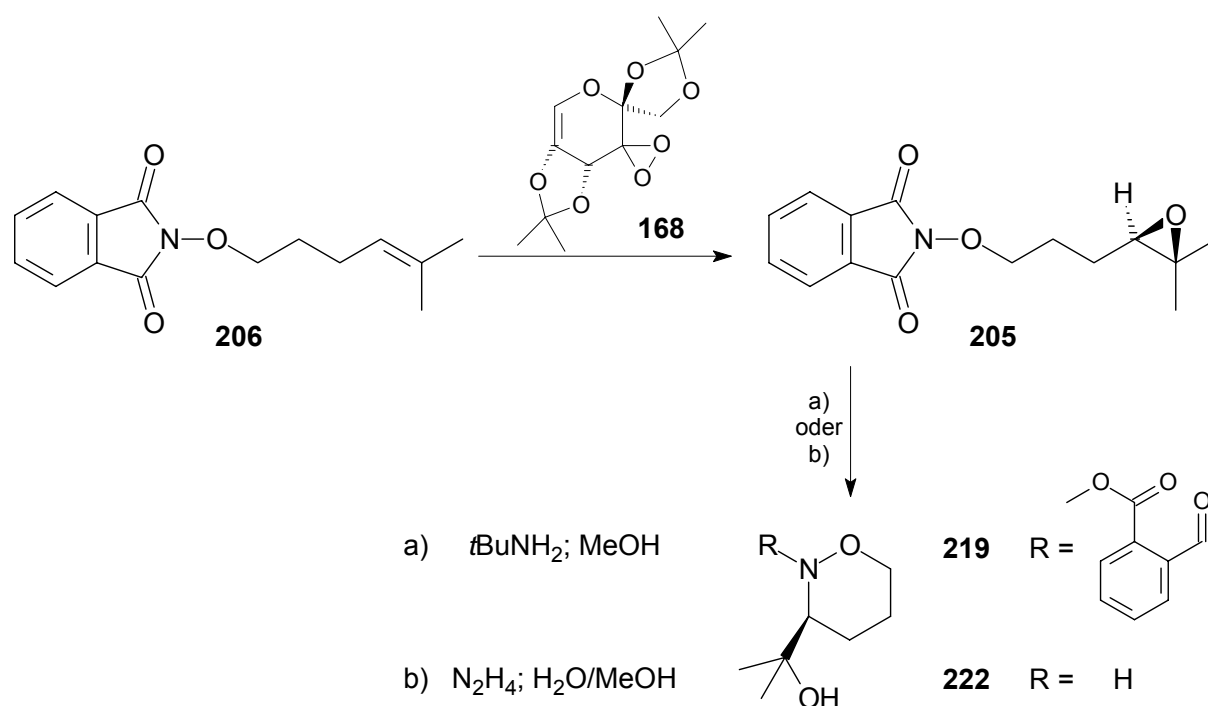


**Schema 5.3:** Synthetisierte *N*-Propionylisoxazolidine.

Das bei der abspaltenden Cyclisierung (Schema 5.2) gebildete **173** lieferte durch Reaktion mit Propionylchlorid das Propionamid **174**. Das Isopropylisoxazolidin **196** konnte, nachdem etliche übliche Verfahren zur Desoxygenierung erfolglos waren, durch die in Schema 5.3 skizzierte Sequenz bereitgestellt werden: Durch Einwirkung von  $\text{POCl}_3$  auf das Isoxazolidin **153** erhielt man das in der Seitenkette ungesättigte **193**. Daraus setzte man mit Hydrazin das ungesättigte Isoxazolidin frei, welches von durch  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Zugabe gebildetem Diimin reduziert wurde. Propionylierung des freien

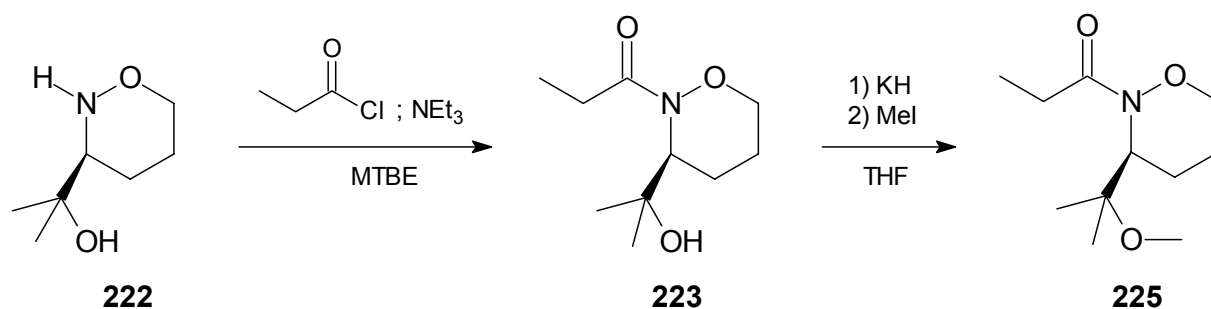
Stickstoffs ergab schließlich **196**, das ebenso wie **174** und **180** in Aldoladditionen eingesetzt werden konnte.

Die Übertragung dieser Synthese-Methodik für Isoxazolidine auf die homologen 1,2-Oxazinane gelang ebenfalls erfolgreich. Grundlage war wiederum die Entwicklung einer leistungsfähigen Reaktionsfolge zur Darstellung des bisher in der Literatur nicht bekannten Alkens **206** als Ausgangsmaterial für das ebenfalls erstmals beschriebene Oxiran **205** (Schema 5.4).



**Schema 5.4:** Synthese neuer 1,2-Oxazinane durch intramolekulare Oxiranöffnung.

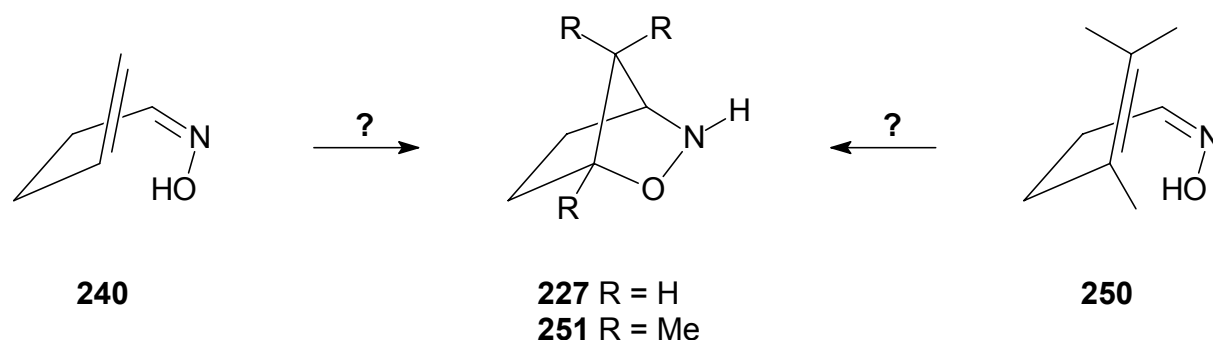
Die asymmetrische Epoxidierung durch **168** ergab, nach Anpassung der Reaktionsbedingungen an das neue Substrat, **205** in 84% Ausbeute mit einem *ee* von 77%, was etwas niedriger als im Fall der Isoxazolidinsynthese ist. Die Cyclisierung zu den beiden Oxazinanen **219** und **222** war analog zur eben beschriebenen Isoxazolidinbildung möglich. Da die *t*-BuNH<sub>2</sub>-induzierte Variante allerdings nicht so zuverlässig verlief wie bei den Fünfringen, erfolgte die Synthese des propionylierten Oxazinans **225** nur von **222** ausgehend (Schema 5.5).



**Schema 5.5:** Synthese des Oxazinan-basierten Propionamids.

Trotz Gegenwart jeweils zweier nucleophiler Positionen konnten bei den Reaktionen zufriedenstellende Chemoselektivitäten erreicht werden. So verläuft die Bildung von **223** mit 82% Ausbeute und dessen O-Methylierung zu **225** in 91% Ausbeute.

Zur Synthese von sterisch anspruchsvollen *N,O*-Heterocyclen mit 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan-Grundgerüst wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Als eine mögliche Methode sah man die intramolekulare Addition von Alkenen an Nitrone. Dafür wurden die für den Aufbau des Bicyclus' durch 1,3-DC erforderlichen Oxime **240** und **250** (Schema 5.6) dargestellt und verschiedene Cyclisierungsbedingungen getestet.

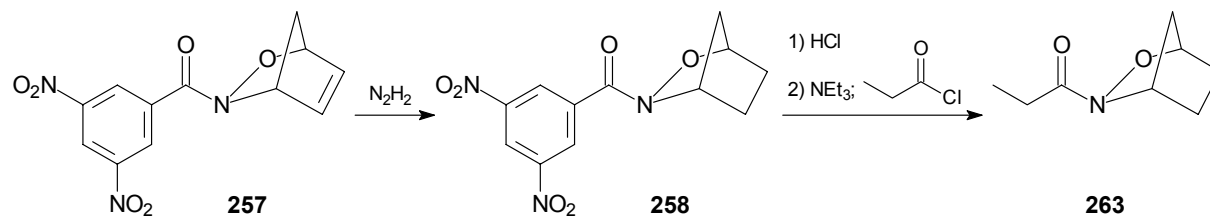


**Schema 5.6:** Suche nach Cyclisierungsbedingungen für Alkenaloxime.

Da hierbei keine geeigneten Reaktionskonditionen für die Bildung von **227** oder **251** gefunden werden konnten, erfolgte die Darstellung des gewünschten Grundgerüsts durch Nitroso-Diels-Alder-Reaktion und anschließende Reduktion. Nach der Synthese des bekannten ungesättigten Systems **257**, konnten neue Reduktionsbedingungen



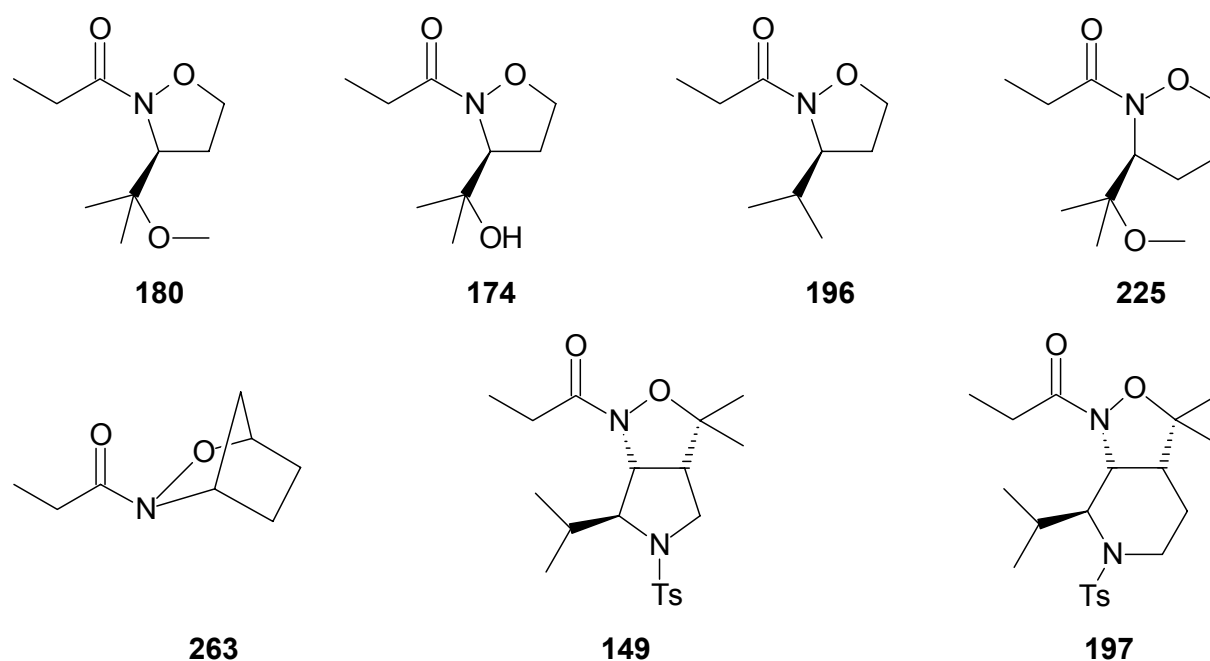
unter Verwendung von Diimin erfolgreich eingeführt werden, die es erlaubten, **258** in hoher Ausbeute und Reinheit zu isolieren (Schema 5.7).



**Schema 5.7:** Darstellung des überbrückten Isoxazolidids **263**.

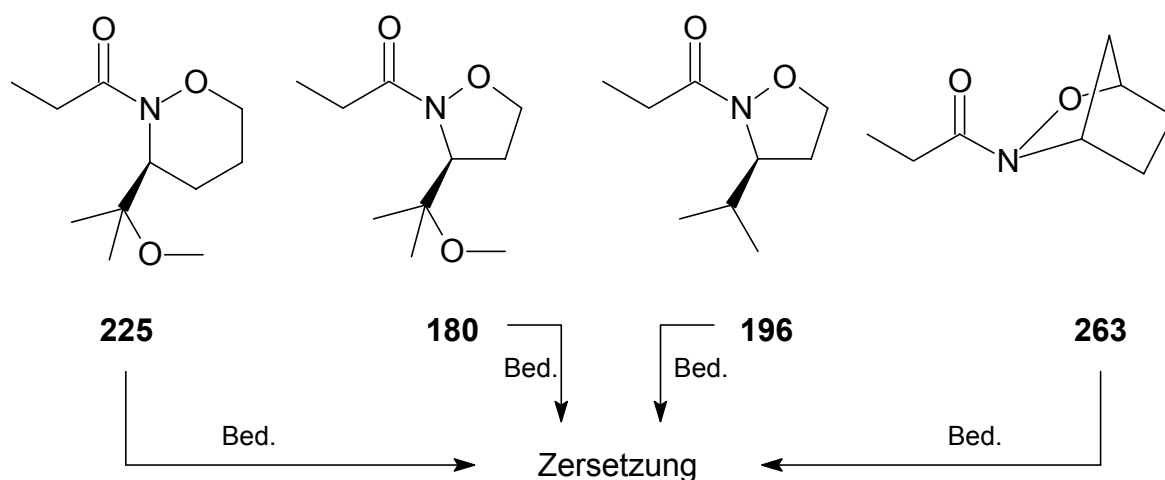
Nach Abspaltung des Dinitrobenzoyl-Restes unter sauren Bedingungen, konnte das dabei erhaltene bicyclische Isoxazolidin-Hydrochlorid in das gewünschte Isoxazolidid **263** überführt werden.

Außerdem wurde als Vergleichssubstanz das anellierte Isoxazolidin **149** von *Abiko et al.*, sowie daran angelehnt die neue Verbindung **197** synthetisiert, sodass insgesamt sieben Verbindungen **180**, **174**, **196**, **225**, **263**, **149** und **197** zur Verwendung in Aldolreaktionen bereitgestellt wurden (Abbildung 5.1).



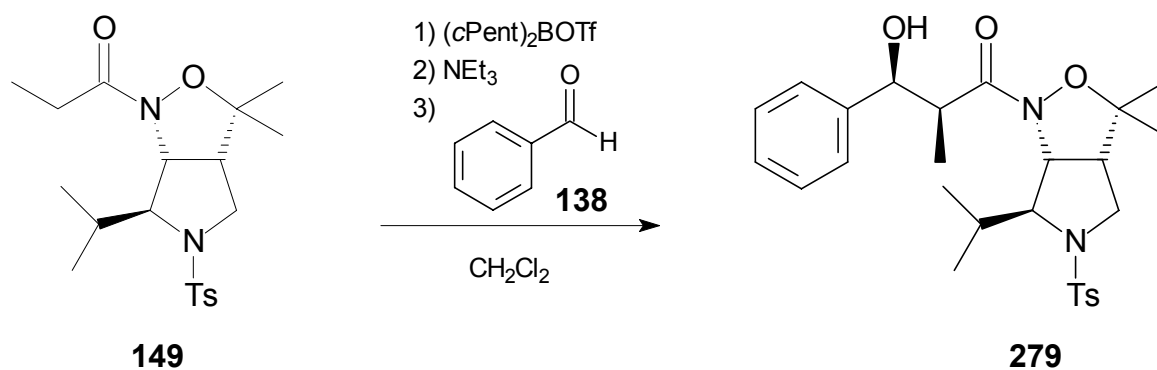
**Abbildung 5.1:** Für Tests in Aldoladditionen bereitgestellte Verbindungen.

Die dargestellten acylierten *N,O*-Heterocyclen wurden zunächst auf ihre Eignung für die Bor-vermittelte Aldoladdition überprüft. Eine Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) ergab mit allen Kandidaten keinerlei Produktbildung. Bei phasenweise erhöhten Temperaturen (bis auf  $0^{\circ}\text{C}$ ) zersetzten sich die Heterocyclen teilweise. Mit den Verbindungen **225**, **180**, **196** und **263** konnten auf diese Art keine Aldolprodukte erhalten werden (Schema 5.8).



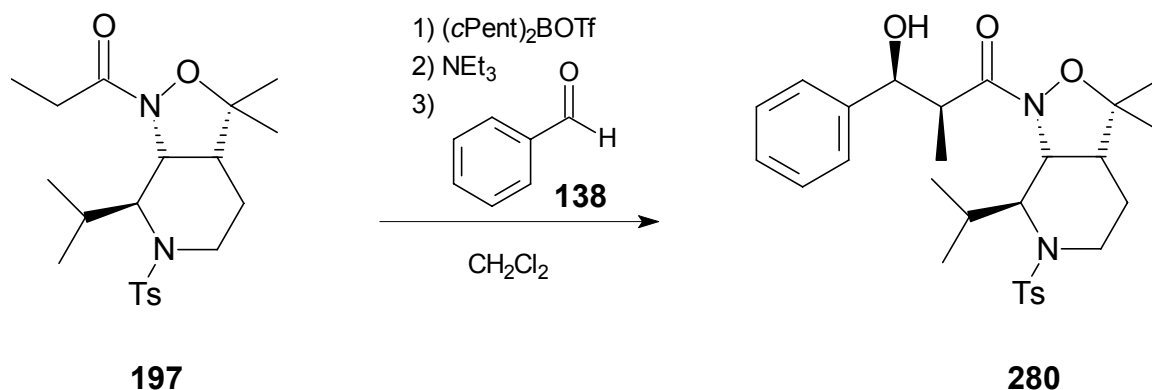
**Schema 5.8:** Teilweise Zersetzung unter den Bedingungen der Bor-Aldoreaktion. Bed.: 1)  $\text{R}_2\text{BOTf}$ ; 2)  $\text{NEt}_3$ ; 3) Benzaldehyd.

Erfolgreich war die Methode dagegen bei Isoxazolidin **149** von *Abiko et al.*<sup>[10]</sup>, das man für Vergleichszwecke synthetisiert hatte. Hier fand eine Bildung des Aldolprodukts **279** in 80 % Ausbeute statt (Schema 5.9).



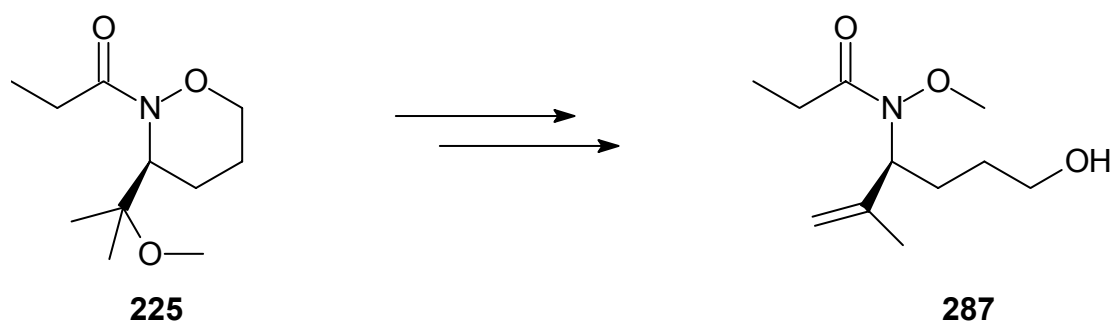
**Schema 5.9:** Erfolgreiche Bor-Aldoladdition mit **149**.

Ebenso erfolgreich verlief der Einsatz der erstmals dargestellten Verbindung **197**, die unter den gleichen Reaktionsbedingungen gleichfalls keine Instabilität zeigte und Aldolprodukt **280** in 85 % Ausbeute ergab (Schema 5.10).



**Schema 5.10:** Erfolgreiche Bor-Aldoladdition mit **197**.

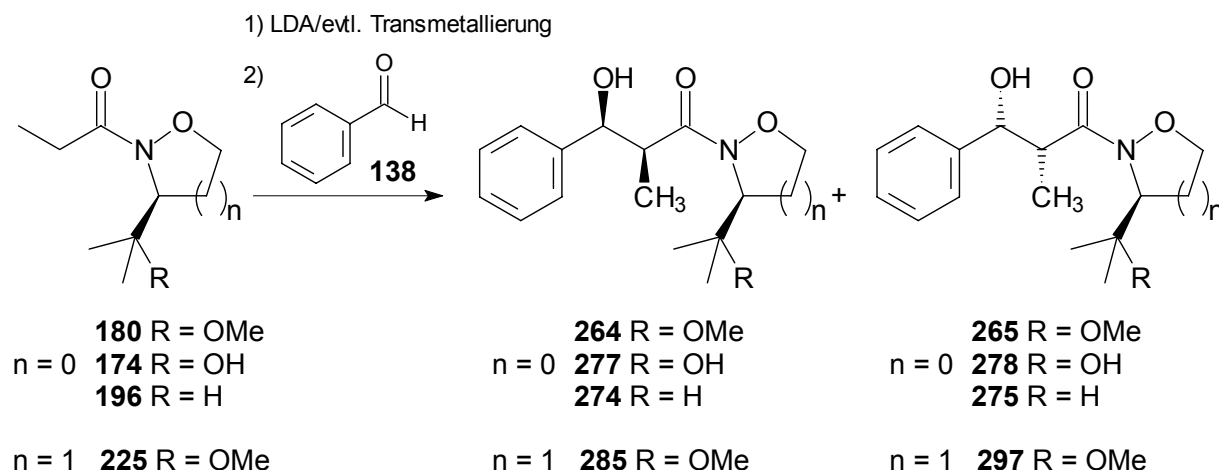
Diese Stabilität unter den Bedingungen der Bor-Aldoreaktion bei vergleichsweise erhöhten Temperaturen wird auf die geminale Dimethylierung zurückgeführt, die eine Spaltung der *N*-*O*-Bindung durch das am Stickstoff angreifende Enolat verhindert. Ein Produkt dieser Spaltung konnte im Rahmen der Verwendung des 1,2-Oxazins **225** isoliert werden. Spaltungsprodukt **287** wurde letztlich durch Angriff von Methanol am Stickstoff des intermediären Lactams gebildet (Schema 5.11).



**Schema 5.11:** Isoliertes Zersetzungsprodukt aus 1,2-Oxazinan.

Auf Basis von Lithium-Enolaten der neuen *N*-Propionyl-Heterocyclen konnten erfolgreich weitere Aldoladditionen durchgeführt werden. Die Reaktivität dieser und

auch der durch Transmetallierung teilweise dargestellten Titan-Enolate war bei  $-78^{\circ}\text{C}$  ausreichend; die Heterocyclen zeigten sich mit Ausnahme des methylenüberbrückten Bicyclus' **263** unter diesen Reaktionsbedingungen stabil. Die Bildung der Aldolprodukte erfolgte mit einfachen Diastereoselektivitäten von größer 95:5 zugunsten der *syn*-Verbindungen (Schema 5.12).



**Schema 5.12:** Aldoladditionen mit Li- und Ti-Enolaten.

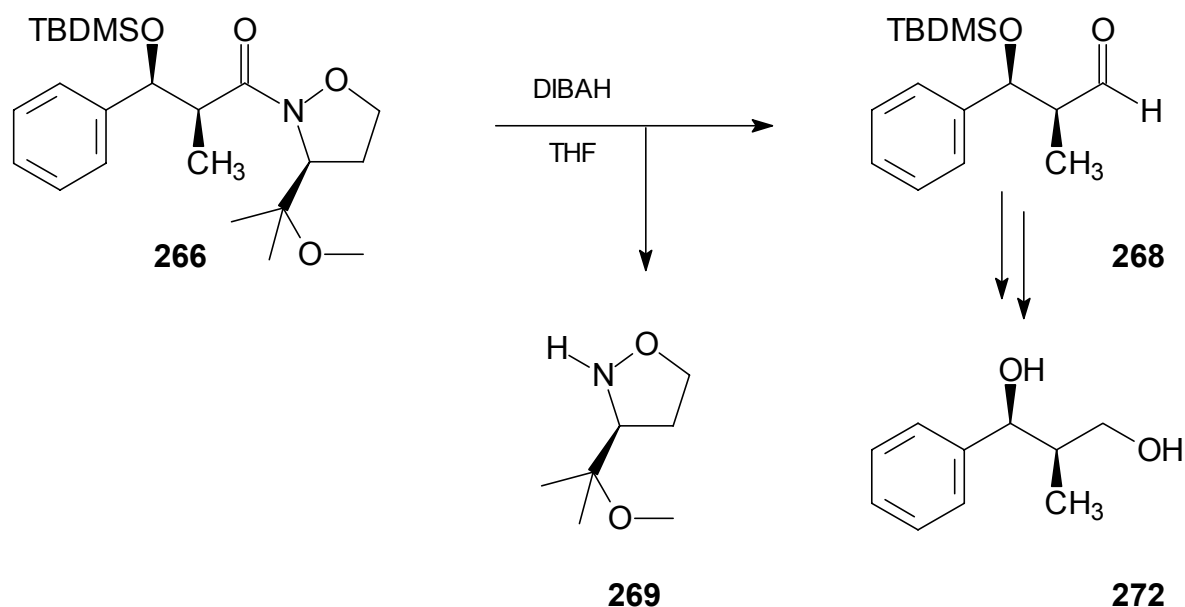
Die induzierten Selektivitäten bei den monocyclischen Isoxazolidinen variierten zwischen 2.27 : 1 (#5, Tabelle 5.1) zugunsten der *RRS*-Konfiguration und 1 : 1.76 (#4, Tabelle 5.1) zugunsten der *SSS*-Konfiguration in Abhängigkeit von den eingesetzten Auxiliaren (#1 vs. #3 und #4 vs. #5) ebenso wie den Reaktionsbedingungen (#2 vs. #3 vs. #4).

**Tabelle 5.1:** Selektivitäten bei der Aldoladdition.

#	Verbindung	Enolatmetall	Lösungsmittel	Reaktion	Ausbeute	neue Zentren <i>RR</i> : <i>SS</i>
1	174	Lithium	THF	90min $-78^{\circ}\text{C}$	52%	1 : 1.49
2	180	Lithium	Toluol	30min $-78^{\circ}\text{C}$	52%	1 : 1.13
3	180	Lithium	THF	60min $-78^{\circ}\text{C}$	91%	1.20 : 1
4	180	Titan	THF	90min $-78^{\circ}\text{C}$	56%	1 : 1.76
5	196	Titan	THF	60min $-78^{\circ}\text{C}$	58%	2.27 : 1
6	149	Bor	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	je 1h $-78^{\circ}\text{C}/0^{\circ}\text{C}$	80%	< 5 : 95
7	197	Bor	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	je 1h $-78^{\circ}\text{C}/0^{\circ}\text{C}$	85%	< 5 : 95
8	225	Lithium	THF	120 min $-78^{\circ}\text{C}$	41%	1 : 1
9	225	Titan	THF	60min $-78^{\circ}\text{C}$	53%	1 : 1

Zum Vergleich sind auch die mit Bor-Enolaten erreichten Ergebnisse aufgeführt (#6 und #7). Das Oxazinan übt leider keinen Einfluss bezüglich der induzierten Diastereoselektivität aus (#8 und #9).

Aldolprodukte konnten TBDMS-geschützt und zu den entsprechenden Aldehyden reduziert werden, was die grundsätzliche Eignung der Isoxazolidine als Auxiliare für iterative Aldoladditionen unterstreicht (Schema 5.13).



**Schema 5.13:** Reetablierung der Aldehyd-Funktion und Bestimmung der Absolutkonfiguration.

Das dabei freigesetzte Isoxazolidin **269** konnte isoliert und durch Vergleich mit einer authentischen Probe als über die Reaktionssequenz hinweg unverändert festgestellt werden. Die absolute Konfiguration am Isoxazolidin wurde mithilfe der Kristallstruktur des zu **266** führenden Aldolprodukts bestimmt. Man reduzierte **266** zu diesem Zweck bis zum literaturbekannten Alkohol **272** und setzte dessen durch Messung des Drehwerts erhaltene Absolutkonfiguration als Vergleich in die bei der Röntgenstrukturanalyse erhaltene relative Konfiguration ein. Das Isoxazolidin ergab sich dadurch als *S*-konfiguriert. Entsprechend wurde beim Epoxid **154** (Schema 3.5) die *R*-Konfiguration ermittelt.

Insgesamt erfolgte also die Bereitstellung einer Reihe neuartiger Isoxazolidin- und Oxazinan-basierter Amide als Ausgangsstoffe für die Aldolreaktion. Grundsätzlich konnten diese auch erfolgreich in Aldol-Reaktionen eingesetzt werden, jedoch mit der Einschränkung, dass nur die von Abiko veröffentlichte Verbindung und der in dieser Arbeit erstmals dargestellte anellierte 5/6-Bicyclus bei höheren Temperaturen als Bor-Enolate stabil waren. Mit den aufgrund ihrer erhöhten Reaktivität bei tiefen Temperaturen eingesetzten und dabei stabilen Lithium- und Titan-Enolaten der anderen Heterocyclen konnte nur eine schwache Übertragung der stereochemischen Information vom chiralen Auxiliar auf die neu gebildete Bindung erreicht werden.

Die in dieser Arbeit untersuchte Synthese von chiralen Isoxazolidinen zielte auf deren Verwendung als Auxiliare in der Aldolreaktion ab. Die Idee der Vereinigung des Besten aus zwei Welten in einem Auxiliar, nämlich a) der einfachen Reetablierung des Aldehyds für eine iterative Reaktionsführung sowie b) der stereochemischen Steuerung, motivierte zur Untersuchung der chiralen Isoxazolidine – auch vor dem Hintergrund aller bekannten Auxiliar-unterstützten sowie katalytischen und organokatalytischen Methoden für die Durchführung dieser Reaktion. Die beobachtete Instabilität beziehungsweise Reaktivität der neu synthetisierten einfachen Heterocyclen schränkt die Reaktionsführung in der Aldolreaktion so ein, dass nur eine unzureichende Übertragung der stereochemischen Information des Auxiliars beobachtet werden kann. Ein breiterer Ausbau dieser Untersuchungen kann auf der Grundlage der Ergebnisse bei der Aldolreaktion trotz der strukturellen Breite bei der Heterocyclensynthese nicht empfohlen werden.

Nichts desto trotz wurden für mehrere neuartige chirale Vertreter der Substanzklasse der Isoxazolidine und Oxazinane solide und breit anwendbare Synthesezugänge erarbeitet. Die in dieser Arbeit detailliert beschriebenen Verbindungen erweitern das Wissen in dieser bisher dünn besiedelten Klasse substanziell und werden so sicher dazu dienen können, die Überprüfung der Eignung von Isoxazolidinen zu anderen Zwecken wie etwa als Komplexliganden oder vielseitige Synthese-Intermediate wesentlich einfacher zu gestalten.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Für die Reaktionskontrolle und zur Überprüfung des Verlaufs der Flash-Chromatographie wurde **Dünnschichtchromatographie** (DC) durchgeführt: Verwendung fanden Kieselgelfertigplatten SilG/UV245 von Macherey Nagel & Co., Düren, Schichtdicke 0.25 mm. Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung aufgenommen, zunächst unter einer UV-Lampe (256 nm) untersucht und dann mittels 1%-iger wässriger Kaliumpermanganatlösung und Erhitzen mit einem Heißluftfön Bosch PHG530-2 entwickelt.

**Flash-Säulenchromatographie:** Verwendung fand, wenn nicht anders angegeben: Kieselgel 60 (15-40  $\mu\text{m}$ ) der Fa. Merck, bei einem Druck von 2-2,5 bar.

**Wasserfreie Lösungsmittel:** Diethylether, Toluol, Benzol und THF wurden von Natrium/Benzophenon, Hexan, Dichlormethan und Dichlorethan von CaH<sub>2</sub>, Diethylenglycoldimethylether von CaH<sub>2</sub> sowie anschließend von LAH<sup>[109]</sup> und Methanol von Magnesium abdestilliert.

**Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat** wurde als Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gekauft und nach Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation bei 0.1 hPa rein erhalten.

**Amine** wurden von CaH<sub>2</sub> abdestilliert.

Als **Schutzgas** kam Argon der Qualität 4.8 zum Einsatz.

**Gehaltsbestimmung** der Stammlösung metallorganischer Reagenzien: In einen 10 ml Einhalskolben wiegt man ungefähr 1 mmol (156 mg) Menthol exakt ein, fügt eine Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin hinzu, löst in 2 ml abs. THF und kühlt die klare Lösung auf 0 °C ab. Aus einer tarierten Spritze titriert man mit der Lösung des metallorganischen Reagenzes bis zum Farbumschlag nach rot und ermittelt durch Differenzwägung die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung. Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in Millimol [mmol] und der Masse der benötigten Lösung in Gramm [g] ergibt sich der Gehalt der Lösung in [mmol/g].

Die analytischen Daten wurden mit Hilfe der folgenden Geräte in Mainz (Mz) bzw. in Darmstadt (Da) bestimmt:

Die **Schmelzpunkte** (Schmp.) wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Gallenkamp (Mz und Da) sowie der Firma HWS (Da) aufgenommen und sind unkorrigiert.

**Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie** (FT-IR): Perkin Elmer 1720X und 1760X (beide Mz) und Perkin Elmer Paragon 1000 PC (Da).

**Kernresonanz-Spektroskopie** (NMR): Bruker DRX 500 (Da), DRX 400 (Mz), AM 400 (Mz), ARX 300 (Da), AC 300 (Da), AC 200 (Mz). Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard. Die Messtemperatur betrug 300 K, wenn nicht anders angegeben. Die Feinstruktur der Protonensignale wurde mit "s" für Singulett, "d" für Dublett, "t" für Triplett, "q" für Quartett, "m" für Multiplett, "dd" für Doppeldublett usw. angegeben. Breite Signale werden mit "br", Pseudomultiplizitäten mit "ps" bezeichnet. Die Lage der  $^{13}\text{C}$ -Signale entnahm man den breitbandentkoppelten Spektren und die Zuordnung aus den DEPT-, HSQC- und HMBC-Spektren. Messfrequenz und Lösungsmittel wurden den Daten vorangestellt. Die Auswertung der 1D-Spektren erfolgte unter Zuhilfenahme der Software WinNuts-NMR, die 2D-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der Software XWin-NMR (Version 3.0) ausgewertet.

**Drehwerte:** Perkin Elmer Polarimeter 241 mit Haake D8 Thermostat (Mz und Da). Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten. Aus den in Mainz über eine Quecksilberdampfampe gemessenen Werten wurden mithilfe eines auf der Drude-Gleichung beruhenden, aus dem AK *Kunz* stammenden Programms der  $[\alpha]_D$  berechnet.

**Elementaranalysen:** Serviceleistung des Organisch-chemischen Instituts der Universität Mainz, bzw. Darmstadt, durchgeführt an einem C,H,N,S-Analyseautomaten Vario EL der Firma Elementar (Mz und Da ab 12/2002) bzw. Perkin Elmer 240B (Da bis 11/2002).

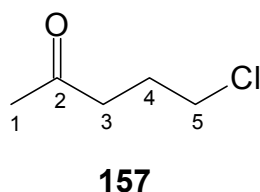


## 6.2 Versuche zur Darstellung von Isoxazolidinen

### 6.2.1 Versuche zu Kapitel 3.1.1

#### 6.2.1.1 5-Chlorpentan-2-on (157)

Man legt 175 ml Wasser, 150 ml (1.5 mol; 1.7 Äq.) konzentrierte Salzsäure und 110 g (858 mmol)  $\alpha$ -Acetyl- $\gamma$ -butyrolacton in einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und langer Destillationsbrücke vor und erhitzt dann unter Rühren auf 160°C. Es wird 300 ml Destillat in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen, nach Abkühlen 150 ml Wasser zum Destillationssumpf hinzugefügt und im Anschluß wieder abdestilliert. Vom Destillat wird die organische Phase abgetrennt, dann noch dreimal mit jeweils 100 ml Ether extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtrieren destilliert man über eine 30 cm Vigreuxkolonne zunächst bei Normaldruck den Ether, danach bei 11 mbar 93 g (90.3%) **157**, einer klaren Flüssigkeit ab.



Sdp.: 55°C (11 mbar) (Lit.<sup>[54]</sup>: 70-72°C (20 mbar)).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.010 (tt, 4-H<sub>2</sub>), 2.145 (s, CH<sub>3</sub>), 2.617 (t, 3-H<sub>2</sub>), 3.552 (t, 5-H<sub>2</sub>) ppm.

$J_{3,4}$  = 7.0 Hz;  $J_{4,5}$  = 6.3 Hz.

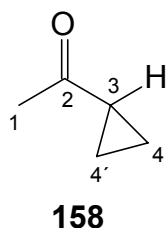
50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.23 (C-1), 30.01 (C-4), 40.16 (C-3), 44.36 (C-5), 207.46 (C=O) ppm.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>ClO

$M_r$  = 120.57

**6.2.1.2 Methylcyclopropylketon (158)**

Man löst 45 g (1.1 mol; 1.47 Äq.) Natriumhydroxid in 45 ml Wasser und tropft dann unter Rühren (KPG!) über einen Zeitraum von fünfzehn Minuten 90 g (746 mmol) 5-Chlorpentan-2-on (157) zu. Dann wird für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Danach fügt man über einen Zeitraum von fünfzehn Minuten 90 ml Wasser hinzu und kocht eine weitere Stunde unter Rückfluß. Aus dem Ansatz werden 120 ml einer Wasser/Keton-Mischung abdestilliert, von der nach Sättigung mit Kaliumcarbonat die organische Phase abgetrennt wird. Man extrahiert noch zweimal mit jeweils 50 ml Ether und trocknet dann die vereinigten organischen Phasen zweimal über Natriumsulfat. Nach Filtrieren und Entfernen des Ethers über eine 30 cm-Vigreuxkolonne bei Normaldruck, erhält man durch Destillation bei 25 mbar 50 g (80%) **158** als farblose Flüssigkeit.



Sdp.: 30°C (25 mbar).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.780-0.900 (m, 4-H/4'-H<sub>trans</sub> oder 4-H/4'-H<sub>cis</sub>), 0.900-1.040 (m, 4-H/4'-H<sub>trans</sub> oder 4-H/4'-H<sub>cis</sub>), 1.820-1.980 (m, 3-H), 2.205 (s, CH<sub>3</sub>) ppm.

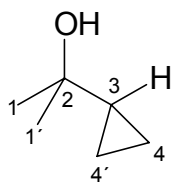
50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.65 (C-4/C-4'), 21.17 (C-3), 30.03 (CH<sub>3</sub>), 208.90 (C=O) ppm.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O

M<sub>r</sub> = 84.11

### 6.2.1.3 Dimethylcyclopropylcarbinol (**159**)

Man stellt aus 8.8 g (362 mmol; 1.25 Äq.) Magnesium und 53.5 g (377 mmol; 1.3 Äq.) Methyljodid in 150 ml abs. Ether des Grignardreagenz her. Dazu tropft man innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 24.4 g (290 mmol) Keton **158** in 80 ml abs. Ether, wobei die Lösung stets leicht siedet. Der Ansatz rührt dann für vierzehn Stunden bei RT, bevor er durch Eingießen in eine Mischung aus 300 ml ges. Ammoniumchloridlösung und 300 g Eis aufgearbeitet wird. Nach Phasentrennung extrahiert man viermal mit jeweils 60 ml Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat und filtriert. Nach Entfernen des Ethers bei Normaldruck, destilliert man über eine 30 cm Vigreuxkolonne bei 10 mbar in eine eisgekühlte Vorlage und erhält 21.9 g (75.5%) **159** als farblose Flüssigkeit.



Sdp.: 27°C (10 mbar).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.220-0.480 (m, 4- $\text{H}_2$ /4- $\text{H}'_2$ ), 0.860-1.050 (m, 3-H), 1.141 (s, OH), 1.193 (s, 1- $\text{H}_3$ /1- $\text{H}'_3$ ) ppm.

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (C-4/C-4'), 22.38 (C-3), 28.46 (C-1/C-1'), 69.73 (C-2) ppm.

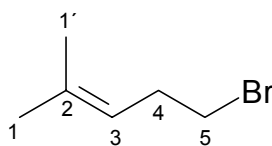
$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$

$M_r = 100.16$

### 6.2.1.4 5-Brom-2-methyl-pent-2-en (**160**)

In einem eisgekühlten, mit Tropftrichter und KPG-Rührer versehenen Kolben werden 20 g (200 mmol) Carbinol **159** mit 20 g Eis gemischt und über einen Zeitraum von

zwei Minuten unter starkem Rühren tropfenweise mit 80 ml 48%iger (700 mmol; 3.5 Äq.) Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend rührt man noch acht Minuten bei 10°C, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit 50 ml Petrolether und wäscht die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit jeweils 50 ml einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat und wiederum Natriumchlorid. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird bei 8 mbar über eine 30 cm Vigreuxkolonne fraktioniert, um 23.8 g (73%) **160** als farblose Flüssigkeit zu liefern.

**160**

Sdp.: 39°C (8 mbar) (Lit.<sup>[55]</sup>: 60°C (25 mbar)).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.630 (br. s, 1-H<sub>3</sub> od. 1'-H<sub>3</sub>), 1.718 (d, 1-H<sub>3</sub> od. 1'-H<sub>3</sub>), 2.560 (dt, 4-H<sub>2</sub>), 3.340 (t, 5-H<sub>2</sub>), 5.060-5.200 (m, 3-H) ppm.

$J_{1,3} = 1.4$  Hz,  $J_{3,4} = 7.1$  Hz,  $J_{4,5} = 7.3$  Hz.

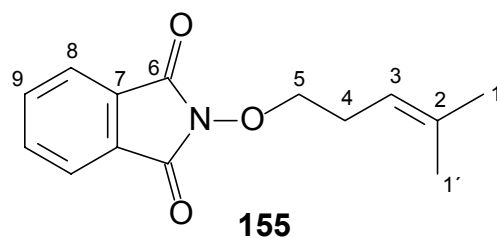
50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.89 (C-1 oder C-1'), 25.66 (C-1 oder C-1'), 31.80 (C-4), 32.87 (C-5), 120.96 (C-3), 134.98 (C-2) ppm.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>Br                      M<sub>r</sub> = 163.05

#### 6.2.1.5 *N*-(4-Methyl-pent-3-enyloxy)-phthalimid (**155**)

Man löst 8.2 g (50 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid in 150 ml Acetonitril, fügt 7.6 g (75 mmol; 1.5 Äq.) Triethylamin sowie 12 g (74 mmol; 1.5 Äq.) 5-Brom-2-methyl-2-penten **160** hinzu und erhitzt für acht Stunden unter Rückfluß. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 100 ml Ether sowie 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung verteilt. Nach Abtrennung der organischen

Phase extrahiert man noch zweimal mit jeweils 70 ml Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit je 50 ml gesättigter Lösungen von Kaliumcarbonat sowie Natriumchlorid. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, wodurch 11.8 g (96.5%) **155** als farbloser Feststoff anfallen, der durch Rekristallisieren aus PE/EE als weiße Kristalle erhalten werden kann.



Schmp.: 52°C.

$R_f = 0.46$  (PE/EE = 3:1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1733$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.648$  (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.700 (d, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 2.519 (dt, 4- $\text{H}_2$ ), 4.181 (t, 5- $\text{H}_2$ ), 5.110-5.240 (m, 3- $\text{H}$ ), 7.690-7.900 (m, arom. H) ppm.

$J_{1,3} = 1.4$  Hz,  $J_{3,4} = 7.1$  Hz,  $J_{4,5} = 7.3$  Hz.

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.87$  (C-1 od. C-1'), 25.67 (C-1 od. C-1'), 27.32 (C-4), 77.81 (C-5), 118.35 (C-3), 123.46 (C-8), 128.99 (C-7), 134.40 (C-9), 134.97 (C-2), 163.63 (C=O) ppm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

$M_r = 245.28$

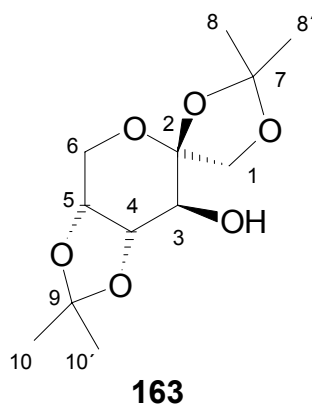
EA: ber.: C 68.56 H 6.16 N 5.71

gef.: C 68.62 H 6.16 N 5.76

## 6.2.2 Versuche zu Kapitel 3.1.2

### 6.2.2.1 1,2;4,5-Di-O-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose (**163**)

Eine Suspension von 30 g (166 mmol) *D*-Fructose in 600 ml Aceton wird nach Hinzufügen von 2 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf  $0^\circ\text{C}$  erfolgt die Zugabe von 100 ml 10%iger Natronlauge; anschließend entfernt man das Aceton am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird dreimal mit jeweils 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wäscht man nacheinander mit jeweils 200 ml Wasser sowie ges. Natriumchloridlösung. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man einen Rückstand, der aus Hexan/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4:1) umkristallisiert wird. Es ergeben sich 20.3 g (47%) **163** als farblose Kristalle.



Schmp.:  $118^\circ\text{C}$

$R_f = 0.22$  (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -143.6^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.372, 1.412, 1.501, 1.532$  (4s, 8- $\text{H}_3$ ; 8'- $\text{H}_3$ ; 10- $\text{H}_3$ ; 10'- $\text{H}_3$ ), 2.294 (d, OH), 3.671 (dd, 3-H), 3.949-4.255 (m, 1- $\text{H}_2$ ; 4-H; 5-H; 6- $\text{H}_2$ ) ppm.

$J_{\text{OH},3} = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{3,4} = 6.8 \text{ Hz}$ .

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.88, 26.21, 26.36, 27.91 (C-8; C-8'; C-10; C-10'), 60.67 (C-1), 70.32 (C-6), 72.22, 73.26, 77.25 (C-3; C-4; C-5), 104.47 (C-2), 109.36, 111.78 (C-7; C-9), ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$   $M_r = 260.28$

#### 6.2.2.2 1,2;4,5-Di-O-isopropyliden-D-erythro-2,3-hexodiulo-2,6-pyranose (161)

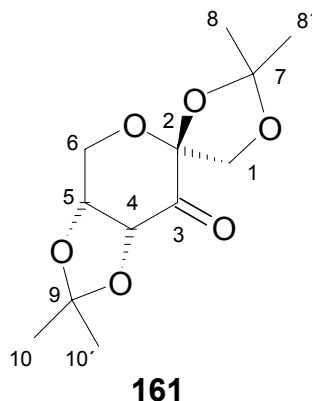
##### *PCC-Oxidation*

Zur Mischung von 5.2 g (20 mmol) 1,2;4,5-Di-O-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose (**163**) und 20 g gepulverten, frisch ausgeheizten 3 Å Molsieb in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden innerhalb 15 Minuten portionsweise 11.6 g (54 mmol; 2.7 Äq.) PCC hinzugefügt. Anschließend wird unter Argon 3 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite abgesaugt, der Filterkuchen mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit; der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Ether/Hexan (1:1) gereinigt. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (Produkt neigt zur Selbstverteilung; gegen Ende sehr vorsichtig den Druck absenken!) 4.7 g (91%) **161**, das vor weiterer Verwendung aus Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rekristallisiert wird.

##### *Perruthenat-Oxidation*

Zu einer gerührten Mischung von 7 g (26.9 mmol) 1,2;4,5-Di-O-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose (**163**), 300 mg Benzyltriethylammoniumchlorid, 8.5 g (40 mmol; 1.48 Äq.) Natriumperiodat und 570 mg (4 mmol; 0.15 Äq.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 50 ml  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) werden 200 mg (0.9 mmol; 0.033 Äq.)  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  hinzugefügt. Dann erhitzt man 2 Stunden zum Rückfluss. Ohne weiteres Erhitzen rührt man nach Zugabe von 80 ml Isopropanol noch eine Stunde. Nach dem Absaugen über Celite und Phasentrennung extrahiert man die wässrige Phase zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum (Produkt neigt zur Selbstverteilung; gegen Ende sehr vorsichtig den Druck absenken!) erhält man 6.8 g (99%) **161**.



Schmp.: 102°C

$R_f = 0.47$  (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -124.6^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.405, 1.466, 1.556$  (3s, 8- $\text{H}_3$ ; 8'- $\text{H}_3$ ; 10- $\text{H}_3$ ; 10'- $\text{H}_3$ ), 4.010 (d, 1- $\text{H}_\alpha$ ), 4.124 (d, 6- $\text{H}_\alpha$ ), 4.403 (dd, 6- $\text{H}_\beta$ ), 4.550 (dd, 5-H), 4.619 (d, 1- $\text{H}_\beta$ ), 4.735 (d, 4-H) ppm.

$J_{1\alpha,1\beta} = 9.5$  Hz,  $J_{4,5} = 5.7$  Hz,  $J_{5,6\beta} = 2.2$  Hz,  $J_{6\alpha,6\beta} = 13.5$  Hz.

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.20, 26.24, 26.70, 27.33$  (C-8; C-8'; C-10; C-10'), 60.28 (C-1), 70.20 (C-6), 76.07, 78.11 (C-4; C-5), 104.37 (C-2), 110.76, 114.08 (C-7; C-9), 197.12 (C=O) ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$

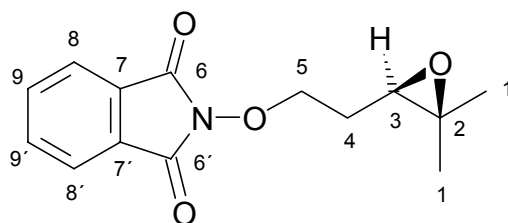
$M_r = 258.27$

### 6.2.2.3 *N*-(3*R*,4-Epoxy-4-methyl-pentyloxy)-phthalimid (**154**)

In einem mit KPG-Rührer versehenen 1-l-Dreihalskolben werden 7.5 g (30 mmol) *N*-(4-Methyl-pent-3-enyloxy)-phthalimid (**155**), 450 mg (1.2 mmol; 0.04 Äq.) Tetrabutyl-ammoniumhydrogensulfat, 2.25 g (9 mmol; 0.3 Äq.) 1,2;4,5-Di-*O*-isopropyliden-



*D*-erythro-2,3-hexodiulo-2,6-pyranose (**161**) in 225 ml Acetonitril und 150 ml einer 0.05 M Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> in 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung gut durchmischend bei 0°C gerührt. Durch eine Spritzenpumpe wird die gleichzeitige, gleichmäßige Zugabe von 150 ml 0.9 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung einerseits sowie einer Lösung von 25.5 g Oxone in 150 ml 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung andererseits innerhalb 90 Minuten realisiert. Zur Aufarbeitung werden unter weiterem Rühren 150 ml H<sub>2</sub>O und 150 ml Petrolether zugegeben. Nach Phasentrennung wird noch zweimal mit je 150 ml MTBE extrahiert; die anschließend vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (3:1) als Laufmittel erhält man 7.4 g (94.7%) **154** als farblosen Feststoff.

**154**

Schmp.: 60°C.

R<sub>f</sub> = 0.21 (PE/EE = 3:1), 0.43 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = +11.2^\circ$  (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1732$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.316$  (s, 1-H<sub>3</sub> od. 1'-H<sub>3</sub>), 1.381 (s, 1-H<sub>3</sub> od. 1'-H<sub>3</sub>), 1.846-2.230 (m, 4-H<sub>2</sub>), 3.065 (dd, 3-H), 4.285-4.480 (m, 5-H<sub>2</sub>), 7.704-7.915 (m, arom. H) ppm.

J<sub>3,4syn</sub> = 5.5 Hz, J<sub>3,4anti</sub> = 6.9 Hz.

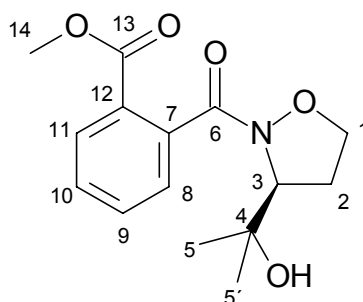
50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.88$  (C-4), 24.68 (C-1 od. C-1'), 28.25 (C-1 od. C-1'), 60.91 (C-5), 75.90 (C-3), 123.55 (C-8), 134.52 (C-9), 163.7 (C-6) ppm.

$C_{14}H_{15}NO_4$	$M_r = 261.27$	EA: ber.: C 64.36 H 5.79 N 5.36
		gef.: C 64.38 H 5.94 N 5.31

### 6.2.3 Versuche zu Kapitel 3.1.3

#### 6.2.3.1 *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (153)

Man löst 12 g (46 mmol) *N*-(3,4-Epoxy-4-methyl-pentyloxy)-phthalimid (154) in 60 ml MeOH und fügt unter Rühren 34 mg (0.46 mmol; 0.01 Äq.) *t*-BuNH<sub>2</sub> hinzu. Nach 2 Stunden bei RT werden alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird unter Erwärmen in 10 ml Toluol gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich der Hauptteil des Produkts (10.3 g; 76%) in Form analysenreiner Kristalle ab. Aus der Mutterlauge kann durch Chromatographie über Kieselgel weiteres Produkt erhalten werden (3.1 g; 23%). Die Gesamtausbeute beträgt 13.4 g (99%).



**153**

Schmp.: 75°C.

$R_f = 0.11$  (PE/EE = 1:1); 0.25 (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -102.21^\circ$  ( $c = 1.02$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1626$  (6-C=O), 1715 (13-C=O), 3366 (O-H) cm<sup>-1</sup>.

Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.1

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.260$  (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 1.340 (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 2.162-2.323 (m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 2.461-2.593 (m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 3.601 (br.s, OH), 3.706-

3.854 (m, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 3.904 (s, 14-H<sub>3</sub>), 3.922-4.028 (m, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 4.527 (ps. t, 3-H), 7.432 (dd, 8-H), 7.486 (ddd, 9-H), 7.603 (ddd, 10-H), 7.991 (dd, 11-H) ppm.

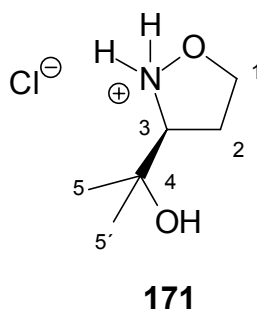
$J_{2,3} = 8.2$  Hz,  $J_{8,9} = 7.5$  Hz,  $J_{8,10} = 1.3$  Hz,  $J_{9,10} = 7.6$  Hz,  $J_{9,11} = 1.4$  Hz,  $J_{10,11} = 7.8$  Hz.

75.4 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.77$  (C-5 od. C-5'), 27.23 (C-5 od. C-5'), 31.15 (C-2), 52.44 (C-14), 66.98 (C-3), 69.83 (C-1), 72.27 (C-4), 127.25 (C-12), 127.71 (C-8), 129.21 (C-11) 129.89 (C-10), 132.41 (C-9), 137.26 (C-7), 166.30 (C-6), 172.64 (C-13) ppm.

C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	M <sub>r</sub> = 293.31	EA: ber.: C 61.42 H 6.53 N 4.78
		gef.: C 61.52 H 6.55 N 4.75

### 6.2.3.2 3S-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidiniumchlorid (**171**)

Es werden 1.5 g (5.1 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**) in 10 ml (40 mmol; 7.8 Äq.) 4 N Salzsäure suspendiert und zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle, ca. 4 Stunden) entfernt man die Salzsäure im Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und das Produkt von der entstandenen Phthalsäure abgesaugt. Nach Entfernen des Wassers im Vakuum kristallisiert man aus MeOH/EE um und erhält 630 mg (74%) des reinen Hydrochlorids **171**.



Schmp.: 148°C.

R<sub>f</sub> = 0.13 (freie Base; PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = +17.2^\circ$  (c = 1.0, MeOH).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1.326 (s, 5/5'-H<sub>3</sub>), 2.339-2.676 (m, 2-H<sub>2</sub>), 3.864-3.980 (m, 3-H), 4.183-4.449 (m, 1-H <sub>$\alpha$  / 1-H <sub>$\beta$ ), 4.915 (br. s, NH) ppm.</sub></sub>

50.3-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 26.34 (C-5 oder C-5'), 28.80 (C-5 oder C-5'), 30.19 (C-2), 68.85 (C-4), 70.87 (C-3), 73.40 (C-1) ppm.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$        $M_r = 167.63$

### 6.2.3.3 3S-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (173)

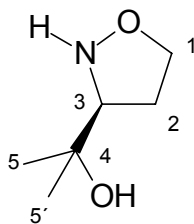
#### *Freisetzung aus (153)*

In 10 ml EtOH löst man 530 mg (1.8 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**). Nach Zugabe von 0.5 ml (7.7 mmol; 4.2 Äq.) 80%-iger Hydrazinhydratlösung wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Absaugen wird der Phthalhydrazid-Rückstand mit Ether gewaschen. Das wässrig-ethanolische Filtrat wird im Vakuum eingengt und nach Zugabe von 10 ml ges. Kochsalzlösung dreimal mit jeweils 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden, nach Trocknung über  $\text{NaSO}_4$  und Filtrieren, am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 165 mg (70 %) Isoxazolidin **173**.

#### *Cyclisierende Abspaltung*

4.2 g (16 mmol) *N*-(3,4-Epoxy-4-methyl-pentyloxy)-phthalimid (**154**) werden in 7 ml MeOH gelöst und auf 60°C erwärmt. Nach vorsichtiger Zugabe von 14 ml (215 mmol; 13.4 Äq.) 80%-iger Hydrazinhydratlösung innerhalb 30 Minuten wird noch weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dabei fällt Phthalhydrazid aus. Nach Entfernen des Heizbades fügt man der Reaktionsmischung 70 ml MTBE zu und rührt eine Stunde bei RT. Die organische Phase wird abgetrennt, der Rückstand mit 35 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in Lösung gebracht. Diese extrahiert man zweimal mit je 70 ml MTBE. Die vereinigten MTBE-Lösungen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet, anschließend wird

vom  $\text{NaSO}_4$  abgesaugt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1.68 g (80%) Isoxazolidin **173**.

**173**

$R_f = 0.14$  (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -21.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3385$  (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.188$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.245 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.045-2.302 (m, 2- $\text{H}_2$ ), 3.336 (dd, 3-H), 3.666 (ddd, 1- $\text{H}_\beta$ ), 4.108 (ddd, 1- $\text{H}_\alpha$ ) ppm.

$J_{1\alpha,1\beta} = 8.3$  Hz,  $J_{1\alpha,2\alpha} = 8.3$  Hz,  $J_{1\alpha,2\beta} = 8.3$  Hz,  $J_{1\beta,2\alpha} = 8.3$  Hz,  $J_{1\beta,2\beta} = 3.6$  Hz,  $J_{2\alpha,3} = 8.6$  Hz,  $J_{2\beta,3} = 6.1$  Hz.

50.3-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.38$  (C-5 od. C-5'), 27.43 (C-5 od. C-5'), 30.85 (C-2), 67.98 (C-3), 71.19 (C-4), 71.51 (C-1) ppm.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$

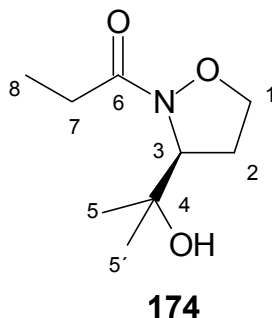
$M_r = 131.17$

## 6.2.4 Versuche zu Kapitel 3.1.4

### 6.2.4.1 N-Propionyl-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (174)

In 80 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  werden 1.89 g (14.3 mmol) 3S-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**173**) sowie 1.75 g (17.2 mmol; 1.2 Äq.) Triethylamin vorgelegt und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann tropft man langsam, unter Rühren 1.32 g (14.3 mmol; 1 Äq.) Propionylchlorid zu, wobei sich Triethylammoniumchlorid abscheidet. Nach erfolgter Zugabe rührt

man unter Erwärmen auf RT noch zwei Stunden nach. Zur Aufarbeitung werden 10 ml ges.  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lsg. und 70 ml ges. NaCl-Lsg. zugefügt. Die nun klaren Phasen werden getrennt, die wässrige noch zweimal mit je 40 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Von den vereinigten organischen Phasen wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel abgetrennt, der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel gereinigt. Man erhält 2.4 g (90%) **174** als farbloses Öl.



$R_f = 0.15$  (PE/EE = 1:1),  $0.35$  (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -121.9^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3380$  (O-H);  $1673$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.153$  (t, 8- $\text{H}_3$ ),  $1.153$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ),  $1.238$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ),  $2.109$ - $2.270$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  / 2- $\text{H}_\beta$ ),  $2.343$ - $2.457$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  / 2- $\text{H}_\beta$ ),  $2.431$ - $2.662$  (m, 7- $\text{H}_2$ ),  $3.587$ - $3.704$  (m, 3-H),  $4.071$ - $4.286$  (m, 1- $\text{H}_2$ ) ppm.

$J_{7,8} = 7.5$  Hz

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.56$  (C-8),  $23.47$  (C-5 oder C-5'),  $26.05$  (C-5 oder C-5'),  $27.16$  (C-7),  $31.20$  (C-2),  $66.25$  (C-3),  $69.80$  (C-1),  $72.24$  (C-4),  $177.37$  (C-6) ppm.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$

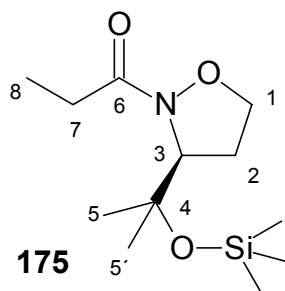
$M_r = 187.23$

EA: ber.: C 57.73 H 9.15 N 7.48

gef.: C 57.59 H 8.90 N 7.21

**6.2.4.2 N-Propionyl-3S-[1-(trimethyl-silyloxy)-1-methyl-ethyl]-isoxazolidin (175)**

In 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden 187 mg (1 mmol) N-Propionyl-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**174**) und 120 mg (1.2 mmol; 1.2 Äq.)  $\text{NEt}_3$  unter Rühren bei RT tropfenweise mit 120 mg (1.1 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{TMSCl}$  versetzt. Nach 5 Stunden trennt man nach Hinzufügen von 3 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. die Phasen und extrahiert die wässrige noch zweimal mit je 2 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigt man den Rückstand durch Flash-Chromatographie über Kieselgel unter Zusatz von 0.5% Dimethylethylamin zum Laufmittel. Die Ausbeute beträgt 203 mg (78%) **175**, eine farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.64$  (PE/EE = 1:1), 0.16 (PE/EE = 6:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -112.4^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1684$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.102$  (s,  $\text{SiMe}_3$ ), 1.114 (t, 8- $\text{H}_3$ ), 1.203 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.265 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.123-2.645 (m, 2- $\text{H}_\alpha$ , 2- $\text{H}_\beta$ , 7- $\text{H}_2$ ), 3.505-3.634 (m, 1- $\text{H}_\alpha$  od. 1- $\text{H}_\beta$ ), 4.034-4.123 (m, 1- $\text{H}_\alpha$  od. 1- $\text{H}_\beta$ ), 4.225-4.304 (m, 3- $\text{H}$ ) ppm.

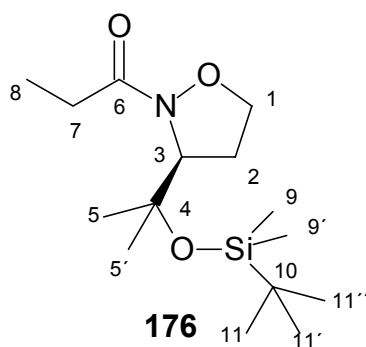
$J_{7,8} = 7.5$  Hz.

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.54$  ( $\text{SiMe}_3$ ), 8.88 (C-8), 25.71 (C-5/ C-5'), 25.73 (C-2), 28.69 (C-5/ C-5'), 29.24 (C-7), 64.14 (C-3), 70.05 (C-1), 75.27 (C-4), 178.02 (C-6) ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$        $M_r = 259.42$

### 6.2.4.3 *N*-Propionyl-3*S*-[1-(*t*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-ethyl]-isoxazolidin (**176**)

Zu einer bei 0°C unter Argon rührenden Lösung von 495 mg (2.6 mmol) *N*-Propionyl-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**174**), 572 mg (2.6 mmol, 1 Äq.) KHMDS und 698 mg (2.6 mmol; 1 Äq.) 18-Krone-6 in 5 ml abs. THF fügt man 398 mg (2.6 mmol; 1 Äq.) TBDMSCl hinzu. Unter Erwärmung auf RT rührt der Ansatz 24 Stunden. Dann gibt man 15 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zu und extrahiert dreimal mit je 5 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (1:2) als Laufmittel. Man erhält 140 mg (17%) (**176**) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.23$  (PE/EE = 10:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -98.4^\circ$  ( $c = 0.98$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1696$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.006$  (s, 9-H<sub>3</sub> od. 9'-H<sub>3</sub>), 0.109 (s, 9-H<sub>3</sub> od. 9'-H<sub>3</sub>), 0.847 (s, 11-H<sub>3</sub> u. 11'-H<sub>3</sub> u. 11''-H<sub>3</sub>), 1.118 (t, 8-H<sub>3</sub>), 1.206 (s, 5/5'-H<sub>3</sub>), 1.263 (s, 5/5'-H<sub>3</sub>), 2.056-2.701 (m, 2-H<sub>2</sub> u. 7-H<sub>2</sub>), 3.480-3.690 (m, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 4.009-4.175 (m, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 4.194-4.335 (m, 3-H) ppm.

$J_{7,8} = 7.5$  Hz

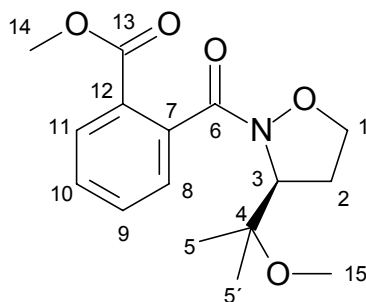


75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.68 (C-9 od. C-9'), -5.63 (C-9 od. C-9'), 8.54 (C-8), 18.15 (C-11, C-11', C-11''), 23.47 (C-5 oder C-5'), 25.95 (C-5 oder C-5'), 27.05 (C-7), 31.31 (C-2), 66.24 (C-1), 68.99 (C-3), 176.87 (C-6) ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$        $M_r = 301.50$

#### 6.2.4.4 *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (178)

In einem Schlenkkolben werden 6 g 30%-ige Kaliumhydridsuspension unter Argon ölfrei gewaschen. Dazu wird dreimal mit dem gleichen Volumen Pentan aufgeschlemmt und das Lösungsmittel abpipettiert. Nach Trocknung im Vakuum liegen 1.75 g (42 mmol; 1.2 Äq.) KH vor, die mit 5 ml abs. THF versetzt werden. Unter Eiskühlung und Rühren fügt man eine Lösung von 10.5 g (35 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**) in 35 ml abs. THF zu. Unter Abklingen der Gasentwicklung wird noch 1 Stunde gerührt. Dann erfolgt innerhalb 15 Minuten die Zugabe von 5.5 g (38.9 mmol; 1.1 Äq.) Iodmethan bei 0°C. Unter Erwärmen auf RT wird 4 Stunden nachgerührt, wobei KI ausfällt. Anschließend entfernt man den Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, nimmt mit je 60 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und  $\text{Et}_2\text{O}$  auf, trennt die Phasen und extrahiert noch zweimal mit je 40 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden mit 70 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 9.7 g (90%) **178** als zähes Öl.

**178**

$R_f = 0.27$  (PE/EE = 1:1); 0.41 (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -109.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1663$  (6-C=O), 1725 (13-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.265$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.327 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.319-2.574 (m, 2- $\text{H}_2$ ), 3.306 (br. s, 14- $\text{H}_3$ ), 3.615-4.042 (m, 1- $\text{H}_2$ ), 3.880 (s, 14- $\text{H}_3$ ), 4.558-4.803 (m, 3- $\text{H}$ ), 7.429 (d, 8- $\text{H}$ ), 7.450 (t, - $\text{H}$ ), 7.567 (t, - $\text{H}$ ), 7.962 (d, 11- $\text{H}$ ) ppm.

$J_{8,9} = 7.5$  Hz,  $J_{9,10} = 7.6$  Hz,  $J_{10,11} = 7.5$  Hz.

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.12$  (C-5 od. C-5'), 23.33 (C-5 od. C-5'), 28.63 (C-2), 49.79 (C-15), 52.29 (C-14), 62.76 (C-3), 70.05 (C-1), 76.37 (C-4), 127.76 (C-7), 127.97 (C-8), 128.90 (C-9), 129.80 (C-10), 132.03 (C-11), 137.93 (C-12), 166.50 (C-6), 173.53 (C-13) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

$M_r = (307.34)$

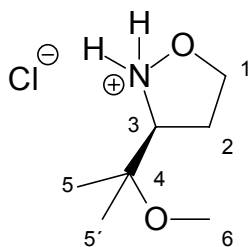
EA: ber.: C 62.53 H 6.89 N 4.56

gef.: C 62.54 H 6.88 N 4.50

#### 6.2.4.5 Darstellung von 3S-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidiniumchlorid (179)

Es werden 7.3 g (23 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (178), gelöst in 15 ml MeOH, mit 65 ml (260 mmol; 11.3 Äq.) 4N Salzsäure versetzt und für 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Von der Reaktionsmi-

sung wird der Hauptteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Den Rückstand nimmt man mit 30 ml 1N Salzsäure auf und extrahiert dreimal mit jeweils 50 ml Et<sub>2</sub>O. Die wässrige Lösung wird bis zur Trockne am Rotationsverdampfer im Vakuum belassen. Man erhält 4.1 g (98%) **179** als farblosen Feststoff.

**179**

$R_f = 0.37$  (PE/EE/AcOH = 10:30:1).

$R_f$  (freie Base) = 0.17 (PE/EE = 1:1).

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.300 (s, 5 od. 5'-H<sub>3</sub>), 1.322 (s, 5 od. 5'-H<sub>3</sub>), 2.375-2.630 (m, 2-H<sub>2</sub>), 3.294 (s, 6-H<sub>3</sub>), 4.031 (t, 3-H), 4.201-4.407 (m, 1-H<sub>2</sub>), 5.040 (br. s, NH) ppm.

$J_{2,3} = 8.3$  Hz

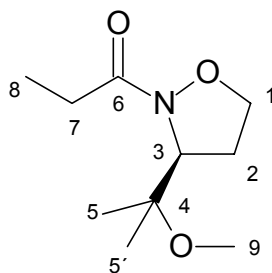
75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 20.62 (C-5 oder C-5'), 23.11 (C-5 oder C-5'), 30.05 (C-2), 50.08 (C-6), 70.65 (C-3), 73.37 (C-1), 74.33 (C-4) ppm.

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>       $M_r = 181.66$

#### 6.2.4.6 N-Propionyl-3S-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (180)

3.4 g (18.7 mmol) 3S-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidiniumchlorid (**179**) werden unter Argon in 40 ml abs. Et<sub>2</sub>O gerührt und mit 4.8 g (18.7 mmol; 2.5 Äq.) NEt<sub>3</sub> versetzt. Nach 30 Minuten kühlt man auf 0°C und fügt tropfenweise 2.1 g (22 mmol; 1.18 Äq.) Propionylchlorid hinzu. Der Ansatz rührt 2 Stunden unter Erwärmen auf

RT. Zur Aufarbeitung werden 40 ml ges  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben. Nach Abtrennen der etherischen Phase wird noch zweimal mit je 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und von Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (4:1) als Laufmittel. Man erhält 3.58 g (94.5%) **180** als farblose Flüssigkeit.

**180**

$R_f = 0.33$  (PE/EE = 1:1), 0.44 (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -93.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1677$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.123$  (t, 8- $\text{H}_3$ ), 1.160 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.213 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.168-2.289 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  / 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.340-2.509 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  / 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.520-2.670 (m, 7- $\text{H}_2$ ), 3.255 (s, 9- $\text{H}_3$ ), 3.517-3.616 (m, 1- $\text{H}_\alpha$  / 1- $\text{H}_\beta$ ), 4.095-4.170 (m, 1- $\text{H}_\alpha$  / 1- $\text{H}_\beta$ ), 4.416 (dd, 3-H) ppm.

$J_{2\text{syn},3} = 5.7$  Hz,  $J_{2\text{anti},3} = 9.2$  Hz,  $J_{7,8} = 7.5$  Hz

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.67$  (C-8), 20.97 (C-5 oder C-5'), 28.08 (C-5 oder C-5'), 25.73 (C-7), 29.00 (C-2), 49.77 (C-9), 62.46 (C-3), 70.18 (C-1), 76.38 (C-4), 178.69 (C-6) ppm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

$M_r = 201.26$

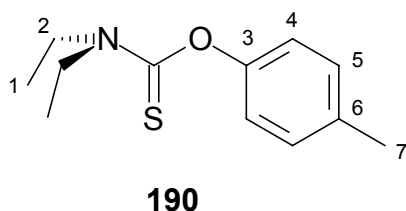
EA: ber.: C 59.68 H 9.52 N 6.86

gef.: C 59.42 H 9.54 N 6.57

## 6.2.5 Versuche zu Kapitel 3.1.5

### 6.2.5.1 Darstellung von *N,N*-Diethyl-thiocarbaminsäure-*p*-tolylester (**190**)

Zu einer auf 0°C gekühlten, unter Argon rührenden Lösung von 293 mg (1 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**) und 111 mg (1.1 mmol, 1.1 Äq.) NEt<sub>3</sub> in 2 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fügt man über eine Spritze tropfenweise 205 mg (1.1 mmol, 1.1 Äq.) Chlorthioameisensäure-*O-p*-tolylester hinzu. Unter Erwärmung auf RT rührt man 15 Stunden. Zur Aufarbeitung werden 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man noch zweimal mit je 2 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (1:1 und 1:2) als Laufmittel gereinigt. Man erhält neben reisoliertem Isoxazolidin **153** 470 mg (95%) *N*-Diethyl-thiocarbaminsäure-*p*-tolylester (**190**).



R<sub>f</sub> = 0.61 (PE/EE = 1:2), 0.31 (PE/EE = 2:1).

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.317 (t, 1-H<sub>3</sub>), 2.356 (s, 7-H<sub>3</sub>), 3.682 (q, 2x 2-H<sub>α</sub>), 3.900 (q, 2x 2-H<sub>β</sub>), 6.945 (d, 2x 5-H), 7.187 (d, 2x 4-H) ppm.

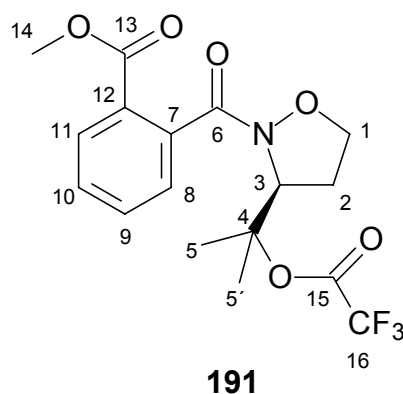
J<sub>1,2</sub> = 7.2 Hz, J<sub>4,5</sub> = 8.4 Hz.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NOS

M<sub>r</sub> = 223.33

### 6.2.5.2 *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-[1-methyl-1-(2,2,2-trifluoroacetoxy)-ethyl]-isoxazolidin (**191**)

Zu einer bei 0°C unter Argon gerührten Lösung von 1.47 g (5 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**) und 2 g (25 mmol; 5 Äq.) abs. Pyridin in 7 ml abs. THF gibt man mittels Spritzentechnik tropfenweise 1.3 g (6 mmol; 1.2 Äq.) Trifluoressigsäureanhydrid zu. Nach 2 Stunden wird der Ansatz in 15 ml ges. NaCl-Lsg. gegossen und zweimal mit je 25 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.95 g (quant.) Trifluoracetat **191**, das durch Rekristallisieren aus H/E (3:1) als analysenreine farblose Kristalle anfällt.



Schmp.: 100°C.

R<sub>f</sub> = 0.45 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -102.9^\circ$  (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1662$  (6-C=O), 1725 (13-C=O), 1785 (15-C=O) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.692$  (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 1.707 (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 2.232-2.394 (m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 2.510-2.658 (m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 3.710-3.865 (m, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 3.868 (s, 14-H<sub>3</sub>), 3.904-4.004 (m, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 4.952-5.132 (m, 3-H), 7.405 (dd, 8-H), 7.465 (ddd, 9-H), 7.572 (ddd, 10-H), 7.960 (dd, 11-H) ppm.

J<sub>8,9</sub> = 7.5 Hz, J<sub>8,10</sub> = 1.1 Hz, J<sub>9,10</sub> = 7.7 Hz, J<sub>9,11</sub> = 1.3 Hz, J<sub>10,11</sub> = 7.6 Hz.

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.19 (C-5 od. C-5'), 23.38 (C-5 od. C-5'), 29.85 (C-2), 52.47 (C-14), 62.15 (C-3), 69.95 (C-1), 89.01 (C-4), 124.54 (C-7), 128.10 (C-8), 129.42 (C-9) 130.08 (C-10), 132.43 (C-11), 137.93 (C-12), 166.47 (C-6), 173.91 (C-13) ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6$

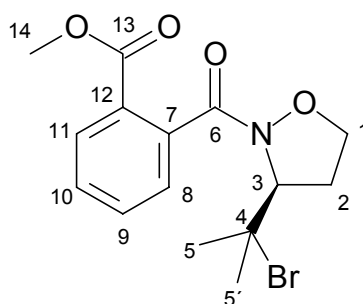
$M_r = 389.32$

EA: ber.: C 52.45 H 4.66 N 3.60

gef.: C 52.25 H 4.63 N 3.60

### 6.2.5.3 *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-Brom-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (192)

Unter Argon werden zur Lösung von 2.93 g (10 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**) in 20 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $0^\circ\text{C}$  1.1 g (4 mmol; 0.4 Äq.)  $\text{PBr}_3$  zugetropft. Nach 6 Stunden bei RT gießt man in 50 ml eisgekühlte ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. Im Anschluß an die Phasentrennung wird zweimal mit je 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 25 ml ges.  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel. Man erhält neben 700 mg (26%) des Eliminierungsprodukts **193** (physikalische Daten siehe 6.2.5.4) 1.85 g (52%) Bromid **192** als farbloses Öl.



**192**

$R_f = 0.47$  (PE/EE = 1:2),  $0.57$  (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -167.7^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 1667 (6-C=O), 1723 (13-C=O) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.834 (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 1.901 (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 2.468-2.730 (m, 2-H<sub>2</sub>), 3.702-3.849 (m, 1-H <sub>$\alpha$</sub> ), 3.880 (s, 14-H<sub>3</sub>), 3.925-4.037 (m, 1-H <sub>$\beta$</sub> ), 4.748-4.882 (m, 3-H), 7.426 (dd, 8-H), 7.469 (ddd, 9-H), 7.570 (ddd, 10-H), 7.960 (dd, 11-H) ppm.

$J_{8,9}$  = 7.5 Hz,  $J_{8,10}$  = 1.2 Hz,  $J_{9,10}$  = 7.6 Hz,  $J_{9,11}$  = 1.3 Hz,  $J_{10,11}$  = 7.8 Hz.

75.4 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.92 (C-5 od. C-5'), 32.21 (C-2), 32.90 (C-5 od. C-5'), 52.53 (C-14), 65.86 (C-3), 67.76 (C-4), 70.54 (C-1), 127.95 (C-7), 128.00 (C-8), 129.27 (C-9), 129.94 (C-10), 132.22 (C-11), 137.53 (C-12), 166.58 (C-6), 174.12 (C-13) ppm.

Masse (FD): 355/357 (M<sup>+</sup>)

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 356.21

EA: ber.: C 50.58 H 5.09 N 3.93

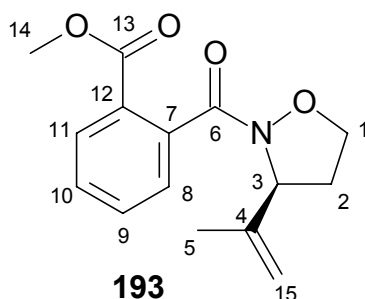
gef.: C 50.55 H 5.19 N 3.92

#### 6.2.5.4 N-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (193)

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben werden unter Argon 6 g (20 mmol) N-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**153**) mit 20 ml abs. Pyridin unter Erwärmen und Rühren in Lösung gebracht. Nach Abkühlung auf -20°C tropft man 3.07 g (20 mmol; 1 Äq.) POCl<sub>3</sub> innerhalb einer Minute zu. Unter Erwärmung auf RT rührt der Ansatz 18 Stunden. Zur Aufarbeitung wird unter Rühren in eine Mischung aus 100 ml 4 N Salzsäure, 30 g Eis und 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegossen. Nach Abtrennung der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase, wird noch zweimal mit je 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1) getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Öl unter



Erwärmen in 5 ml Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Beim Abkühlen fällt ein Teil des gewünschten Produkts kristallin an. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt. Die Aufreinigung des aus der Mutterlauge erhaltenen Rückstandes erfolgt durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel. Da **193** bei der Entfernung letzter Lösungsmittelreste zur Verteilung im evakuierten Raum neigt, sollte gegen Ende des Vorgangs durch Et<sub>2</sub>O Kristallisation eingeleitet und erst dann die Entfernung des Lösungsmittels vervollständigt werden. Man erhält neben 1.87 g (34%) Isopropylidenisoxazolidin **194**, das als zähes Öl anfällt, 3.27 g (59%) des gewünschten Produkts **193** als farblose Kristalle.



$R_f = 0.34$  (PE/EE = 1:2), 0.44 (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -110.65^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1658$  (6-C=O), 1720 (13-C=O) cm<sup>-1</sup>.

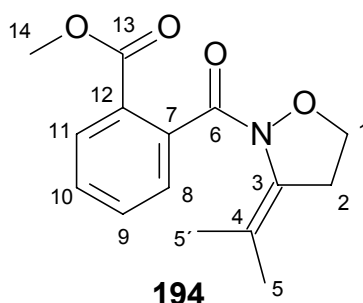
Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.4

500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.842$  (br. s, 5-H<sub>3</sub>), 2.139-2.247 (br. m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 2.584-2.719 (br. s, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 3.800-3.907 (br. s, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 3.879 (s, 14-H<sub>3</sub>), 3.910-4.015 (br. s, 1-H<sub>α</sub> od. 1-H<sub>β</sub>), 4.934 (br. s, 15-H<sub>E</sub> o. 15-H<sub>Z</sub>), 5.038 (br. s, 3-H), 5.148 (br. s, 15-H<sub>E</sub> o. 15-H<sub>Z</sub>), 7.435 (br. s, 8-H), 7.453 (ddd, 10-H), 7.560 (br. s, 9-H), 7.963 (d, 11-H).

$J_{8,10} = 1.3$  Hz,  $J_{9,10} = 7.7$  Hz,  $J_{10,11} = 7.9$  Hz.

C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	M <sub>r</sub> = 275.11	EA:	ber.:	C 65.44	H 6.22	N 5.09
			gef.:	C 65.17	H 6.33	N 4.91

Darstellung siehe 6.2.5.4.

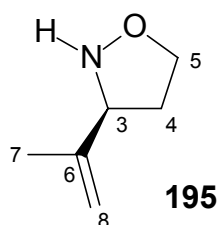


IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 1656 (6-C=O), 1721 (13-C=O) cm<sup>-1</sup>.

$$J_{1,2} = 7.4 \text{ Hz}, J_{8,9} = 6.8 \text{ Hz}, J_{8,10} = 1.3 \text{ Hz}, J_{9,10} = 7.2 \text{ Hz}, J_{9,11} = 1.7 \text{ Hz}, J_{10,11} = 8.2 \text{ Hz}.$$
$$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \quad M_r = 275.11$$

**6.2.5.6 3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (195)**

550 mg (2 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3*S*-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (**193**) werden mit 2 ml (30 mmol; 15 Äq.) 80%-iger Hydrazinhydratlösung versetzt und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Dann fügt man 5 ml MTBE hinzu und rührt eine weitere Stunde. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und ausgefallenes Phthalhydrazid mit 5 ml H<sub>2</sub>O in Lösung gebracht. Diese wird zweimal mit je 5 ml MTBE extrahiert. Das Trocknen der vereinigten organischen Phasen erfolgt über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 180 mg (80%) Isoxazolidin **195** als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.34$  (PE/EE = 1:3).

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.803 (br. s, 7-H<sub>3</sub>), 1.970-2.123 (m, 4-H <sub>$\alpha$</sub> ), 2.313-2.455 (m, 4-H <sub>$\beta$</sub> ), 3.760-4.052 (br. m, 3-H, 5-H<sub>2</sub>), 4.878 (br. s, 8-H <sub>$\alpha$</sub> ), 4.960 (br. s, 8-H <sub>$\beta$</sub> ) ppm.

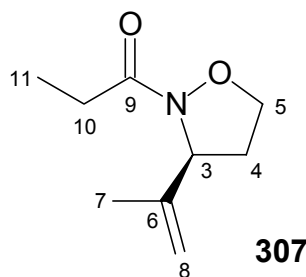
C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO

$M_r = 113.08$

**6.2.5.7 N-Propionyl-3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (307)**

Eine Lösung von 150 mg (1.3 mmol) 3*S*-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (**195**) und 142 mg (1.4 mmol; 1.1 Äq.) NEt<sub>3</sub> in 3 ml Et<sub>2</sub>O wird auf 0°C gekühlt und unter Rühren mit 102 mg (1.4 mmol; 1.1 Äq.) Propionylchlorid versetzt. Nach 1 Stunde gießt man die Reaktionsmischung in 5 ml eisgekühlte ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg., trennt die Phasen und extrahiert zweimal mit je 3 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand

wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (1:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 180 mg (81%) **307** als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.43$  (PE/EE = 1:3).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.143$  (t, 11- $\text{H}_3$ ), 1.751 (br. s, 7- $\text{H}_3$ ), 2.094-2.233 (m, 4- $\text{H}_\alpha$ ), 2.303-2.657 (m, 4- $\text{H}_\beta$ , 10- $\text{H}_2$ ), 3.690-3.840 (m, 5- $\text{H}_\alpha$ ), 4.045-4.223 (m, 5- $\text{H}_\beta$ ), 4.695-4.822 (m, 3- $\text{H}$ ), 4.862 (br. s, 8- $\text{H}_\alpha$ ), 4.986 (br. s, 8- $\text{H}_\beta$ ) ppm.

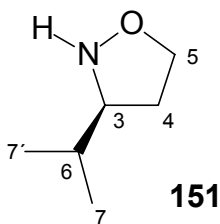
$J_{10,11} = 7.5$  Hz

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$

$M_r = 113.08$

#### 6.2.5.8 3S-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin (151)

3.5 g (12.7 mmol) *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3S-(1-methyliden-ethyl)-isoxazolidin (**193**) werden mit 12 ml (180 mmol; 14 Äq.) 80%-iger Hydrazinhydratlösung versetzt und 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann tropft man in die noch warme Lösung 6 ml (54 mmol; 4.2 Äq.) 35%-ige Wasserstoffperoxidlösung so zu, dass leichte Gasentwicklung beobachtbar ist. 30 Minuten nach Ende der Zugabe extrahiert man die klare Lösung dreimal mit je 25 ml MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und anschließend direkt für die Acylierung eingesetzt. Die durch Entnahme eines Aliquots berechnete Ausbeute beträgt 1.44 g (98%) **151**.



$R_f = 0.28$  (PE/EE = 1:3).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.949$  (d, 7- $\text{H}_3$  od. 7'- $\text{H}_3$ ), 0.996 (d, 7- $\text{H}_3$  od. 7'- $\text{H}_3$ ), 1.602 (dq, 6-H), 1.723-1.910 (m, 4- $\text{H}_\alpha$ ), 2.173-2.333 (m, 4- $\text{H}_\beta$ ), 3.019 (ps. q, 3-H), 3.735-3.993 (br. m, 5- $\text{H}_2$ ) ppm.

$J_{3,4} = 7.7$ ,  $J_{3,6} = 6.8$ ,  $J_{6,7} = 6.7$  Hz

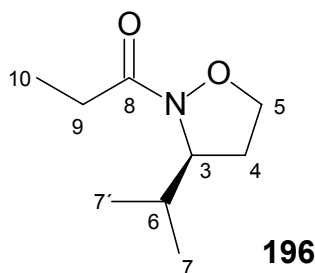
75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.82$  (C-7 od. C-7'), 19.02 (C-7 od. C-7'), 25.53 (C-4), 31.93 (C-6), 60.30 (C-3), 68.74 (C-5) ppm.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$

$M_r = 115.09$

#### 6.2.5.9 *N*-Propionyl-3*S*-(1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**196**)

Eine Lösung von 1.44 g (12.5 mmol) 3*S*-(1-Methyl-ethyl)-isoxazolidin (**195**) und 1.4 g (13.8 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{NEt}_3$  in 75 ml MTBE wird unter Rühren bei 0°C tropfenweise mit 1.16 g (12.5 mmol; 1 Äq.) Propionylchlorid versetzt. Nach 15 Minuten bei RT fügt man 15 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. hinzu, trennt die Phasen und extrahiert noch zweimal mit je 10 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet; anschließend wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Dabei sollte wegen der Flüchtigkeit des Produkts bei 20°C Wasserbadtemperatur ein Druck von 20 hPa nicht unterschritten werden. Den Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie mit PE/E (1.5:1) als Laufmittel. Es ergibt sich eine Ausbeute von 2.07 g (97%) **196** als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.39$  (PE/EE = 1:1), 0.53 (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -152.4^\circ$  ( $c = 1.08$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1674$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.917$  (d, 7- $\text{H}_3$  od. 7'- $\text{H}_3$ ), 0.943 (d, 7- $\text{H}_3$  od. 7'- $\text{H}_3$ ), 1.129 (t, 10- $\text{H}_3$ ) 1.870 (dq, 6-H), 1.995-2.144 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 2.240-2.630 (3 m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ , 9- $\text{H}_\alpha$  und. 9- $\text{H}_\beta$ ), 3.606 (ddd, 3-H), 4.055-4.222 (2 m, 5- $\text{H}_\alpha$  und 5- $\text{H}_\beta$ ) ppm.  
 $J_{3,4syn} = 7.9$ ,  $J_{3,4anti} = 10.1$ ,  $J_{3,6} = 6.8$ ,  $J_{6,7} = 6.8$ ,  $J_{10,11} = 7.6$  Hz

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.70$  (C-10), 17.91 (C-7 od. C-7'), 19.12 (C-7 od. C-7'), 25.83 (C-4), 31.12 (C-9), 32.23 (C-6), 61.10 (C-3), 69.84 (C-5) ppm.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$

$M_r = 171.12$

EA: ber.: C 63.13 H 10.01 N 8.18

gef.: C 62.91 H 10.00 N 8.10

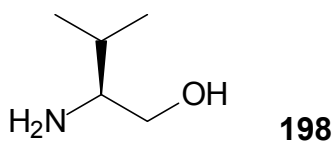
## 6.2.6 Versuche zu Kapitel 3.1.6

### 6.2.6.1 Darstellung von (+)-(S)-Valinol (198)

Für diese seit Jahren in der Arbeitsgruppe von *Reggelin* optimierte Reaktion, wird ein mit Stopfen, KPG-Rührer und Brücke versehener 2-l-Dreihalskolben im Heizpilz als Reaktionsgefäß benutzt. Auf der Brücke sitzt ein Rückflusskühler mit Blasenähler, darunter befindet sich ein mit Dreiecksrührstab versehener 100-ml-Einhalskolben über einem Magnetrührer. Die Apparatur wird mit Argon geflutet, dann gibt man in den Vorlagekolben (100-ml-Kolben NS 29 mit Dreiecksrührstab) 46.9 g (400 mmol)

Valin und füllt bis zum Überlauf mit abs. THF auf. In den Reaktionskolben füllt man 500 ml abs. THF und gibt 50 g Lithiumaluminiumhydrid unter kräftigem Rühren portionsweise zu. Anschließend gibt man weitere 500 ml THF zu. Nun erhitzt man zum Rückfluss und schlämmt mit Hilfe des Magnetrührers die Aminosäure vorsichtig in den Reaktionskolben. Hierbei ist darauf zu achten, dass nicht zuviel Aminosäure auf einmal hinübergeschwemmt wird, da sonst die Reaktion außer Kontrolle geraten kann. Nachdem die Aminosäure fast vollständig übergeschwemmt ist (ca. 1 Stunde), kühlt man kurz ab, entfernt die Brücke, gießt die noch im Vorlagekolben befindliche Suspension in den Reaktionskolben und erhitzt nach Aufsetzen des Kühlers für drei Stunden zum Rückfluss.

Zur Aufarbeitung ersetzt man den Heizpilz durch ein Eisbad und tauscht den Stopfen auf dem Reaktionskolben gegen einen Tropftrichter und tropft VORSICHTIG ein Gemisch aus je 50 ml THF und Wasser hinzu, wobei es zu starker Erwärmung sowie Gasentwicklung kommt. Anschließend werden ebenso vorsichtig 50 ml einer 15%igen KOH-Lösung zugetropft, wobei nach kurzer Zeit die Reaktionslösung erstarren kann. Man unterbricht die KOH-Zugabe, fügt etwas THF hinzu bis das Gemisch wieder gut rührfähig ist und gibt dann das restliche KOH zu. (KOH- und Wassermenge müssen genau eingehalten werden, weil sonst das Abtrennen des Niederschlags über eine Fritte nicht gut gelingt und zudem viel Valinol eingeschlossen wird). Nach beendeter Zugabe wird der Tropftrichter entfernt und für ca. 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt, wobei die anfangs graue Suspension farblos wird. Man entfernt die Heizquelle und filtriert das Gemisch über eine Fritte ab, wobei mehrmals mit Ether gut nachgespült wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, man erhält 41.6 g (quant.) Valinol, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann.

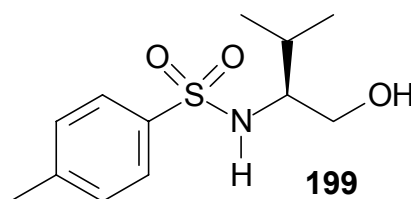


Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[110]</sup>

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$      $M_r = 103.16$

**6.2.6.2 Darstellung von (-)-(S)-N-Tosylvalinol (199)**

Eine Lösung von 11.9 g (116 mmol) Valinol, 12.9 g (127 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{NEt}_3$  und 24.2 g (127 mmol; 1.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird 12 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend weitere 12 Stunden bei  $7^\circ\text{C}$  belassen. Danach wird mit 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und dreimal mit je 500 ml 2 N wss. Schwefelsäure gewaschen. Nach Phasentrennung und Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus  $\text{Et}_2\text{O}$  kristallisiert. Man erhält 25 g (84%) reines **199**.



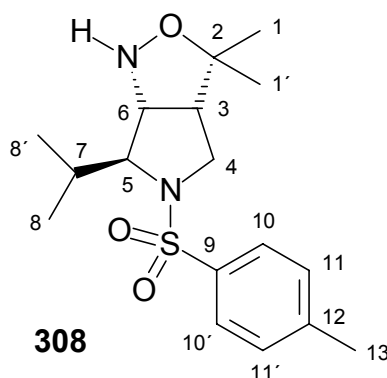
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[111]</sup>

**6.2.6.3 Darstellung von 8-Isopropyl-4,4-dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (308)**

Eine Mischung von 17 g (66 mmol) *N*-Tosyl-Valinol **199**, 8.7 g (82 mmol; 1.25 Äq.) 1-Chlor-3-methyl-2-buten und 23.6 g (74 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in 160 ml Acetonitril werden 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird abgesaugt, der abgetrennte Feststoff mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen und die vereinigten Filtrate vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 21.5 g (66 mmol) *N*-Prenyl-*N*-tosyl-Valinol. Zu einer bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Argon gerührten Lösung von 9.25 ml (130 mmol; 2 Äq.) DMSO in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gibt man 7.7 ml (90 mmol; 1.35 Äq.) Oxalylchlorid. Nach 10 Minuten fügt man langsam die Lösung von 21.5 g (66 mmol) *N*-Prenyl-*N*-tosyl-Valinol in 93 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefolgt von 26.3 ml (190 mmol; 2.9 Äq.)  $\text{NEt}_3$  hinzu und lässt anschließend auf  $0^\circ\text{C}$  kommen. Nach 2 Stunden schüttelt man mit 500 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung aus, wäscht die organische Phase mit 300 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg., trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt das Lö-



sungsmittel. Man erhält 21.3 g (66 mmol) des entsprechenden Aldehyds. Der Aldehyd wird in 185 ml EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) gelöst, mit 21 g (250 mmol; 3.7 Äq.) NaHCO<sub>3</sub> sowie 10.8 g (155 mmol; 2.4 Äq.) Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt und anschließend 16 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung verdünnt man mit 100 ml H<sub>2</sub>O und extrahiert dreimal mit je 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten org. Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 22.3 g (66 mmol) einer Mischung der *E/Z*-Oxime. Die Oxime werden in 185 ml abs. Benzol mit 925 mg (6.5 mmol; 0.1 Äq.) wasserfreiem Zinkchlorid 26 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wäscht man nacheinander mit je 150 ml 5%-iger wss. Ammoniaklösung, H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl-Lsg. und trocknet anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Lösungsmittels, kristallisiert man den Rückstand aus EE/PE und erhält so 16.5 g (74%) des bicyclischen Isoxazolidins **308** als farblosen Feststoff. Weitere 5.2 g (23%) einer Mischung von **308** und seines Diastereomers verbleiben in der Mutterlauge und können bei Bedarf durch Flash-Chromatographie getrennt und gereinigt werden.



Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[10]</sup>

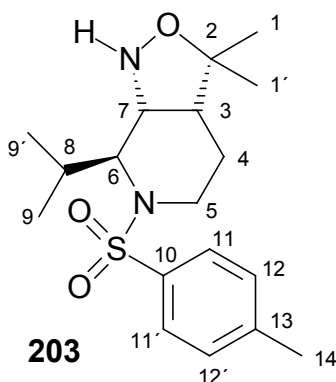
C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

M<sub>r</sub> = 338.46

#### 6.2.6.4 Darstellung von 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan (**203**)

Eine Mischung von 5.15 g (20 mmol) *N*-Tosyl-Valinol **199**, 4.1 g (25 mmol; 1.25 Äq.) 5-Brom-2-methyl-pent-2-en (**160**) und 7 g (22 mmol; 1.1 Äq.) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 50 ml Aceto-

nitril werden 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird abgesaugt, der abgetrennte Feststoff mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen und die vereinigten Filtrate vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 6.8 g (20 mmol) *N*-Homoprenyl-*N*-tosyl-Valinol **200**. Zu einer bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Argon gerührten Lösung von 2.8 ml (40 mmol; 2 Äq.) DMSO in 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gibt man 2.3 ml (27 mmol; 1.35 Äq.) Oxalylchlorid. Nach 10 Minuten fügt man langsam die Lösung von 6.8 g (20 mmol) *N*-Homoprenyl-*N*-tosyl-Valinol **200** in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefolgt von 8 ml (58 mmol; 2.9 Äq.)  $\text{NEt}_3$  hinzu und lässt anschließend auf  $0^\circ\text{C}$  kommen. Nach 2 Stunden schüttelt man mit 150 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung aus, wäscht die organische Phase mit 100 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg., trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält 6.7 g (20 mmol) des entsprechenden Aldehyds **201**. Der Aldehyd **201** wird in 56 ml  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) gelöst, mit 6.3 g (75 mmol; 3.75 Äq.)  $\text{NaHCO}_3$  sowie 3.3 g (48 mmol; 2.4 Äq.) Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt und anschließend 16 Stunden bei RT gerührt. Diese Mischung verdünnt man mit 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und extrahiert dreimal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten org. Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7 g (20 mmol) einer Mischung der *E/Z*-Oxime **202**. Die Oxime werden in 60 ml abs. Benzol mit 280 mg (2 mmol; 0.1 Äq.) wasserfreiem Zinkchlorid 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wäscht man nacheinander mit je 50 ml 5%-iger wss. Ammoniaklösung,  $\text{H}_2\text{O}$  sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und trocknet anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels, reinigt man den Rückstand durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel und erhält so 6.3 g (90%) des bicyclischen Isoxazolidins **203** als farblosen Feststoff.



Schmp.: 131°C.

$R_f = 0.29$  (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = +2.4^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 2879, 2961$  (CH-Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.777$  (d, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 1.054 (d, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 1.157 (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.283 (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.375-1.529 (m, 4- $\text{H}_2$ ), 1.802-1.981 (m, 8-H), 2.022-2.189 (m, 3-H), 2.432 (s, 14- $\text{H}_3$ ), 2.784-2.939 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 3.631 (d, 7-H), 3.739 (d, 6-H), 3.833-3.960 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 7.288-7.353 (m, 12,12'-H), 7.695-7.777 (m, 11,11'-H) ppm.

$J_{3,7} = 10.1$  Hz,  $J_{6,8} = 4.7$  Hz,  $J_{8,9} = 6.7$  Hz.

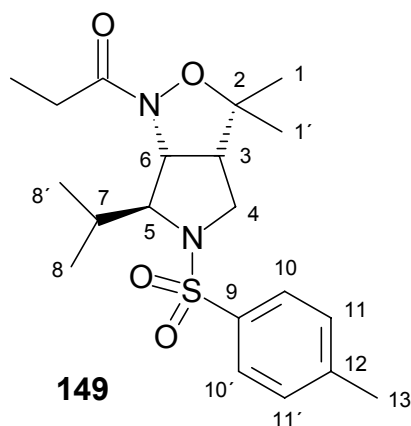
75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.86$  (C-9 od. C-9'), 21.03 (C-9 od. C-9'), 21.65 (C-4), 21.71 (C-14), 22.16 (C-1 od. C-1'), 28.92 (C-1 od. C-1'), 29.93 (C-8), 39.48 (C-5), 44.76 (C-3), 56.63 (C-7), 58.11 (C-6), 84.88 (C-2), 127.25 (C-11/C-11'), 129.97 (C-12/C-12'), 137.67 (C-13), 143.88 (C-10) ppm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	$M_r = 352.49$	EA: ber.: C 61.33 H 8.01 N 7.95
		gef.: C 61.30 H 8.12 N 7.92

#### 6.2.6.5 Darstellung von 8-Isopropyl-4,4-dimethyl-2-propionyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (149)

5.1 g (15 mmol) 8-Isopropyl-4,4-dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (308; Darstellung: Kap. 6.2.6.3) und 1.67 g (16.5 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{NEt}_3$  in 50 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden unter Rühren tropfenweise mit 1.48 g (16 mmol; 1.06 Äq.) Propionylchlorid versetzt und 30 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung schüttelt man nacheinander mit je 50 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. aus. Die org.

Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Die Kristallisation des Rückstands aus PE/EE liefert in einer ersten Fällung 5.1 g (85%) **149** als farblosen Feststoff. Weitere 3.9 g (10%) **149** können durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (3:1) als Laufmittel erhalten werden.



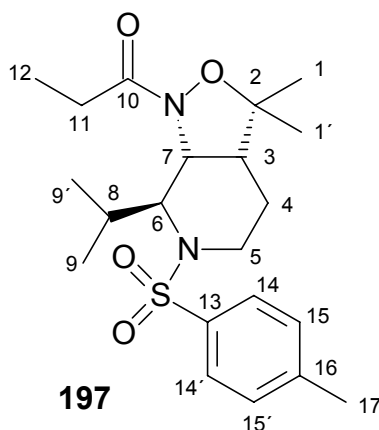
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[10]</sup>

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

$M_r = 394.52$

#### 6.2.6.6 Darstellung von 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-2-propionyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan (**197**)

2 g (5.6 mmol) 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan (**203**; Darstellung: Kap. 6.2.6.4) und 632 mg (6.2 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{NEt}_3$  in 15 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden unter Rühren tropfenweise mit 557 mg (6 mmol; 1.06 Äq.) Propionylchlorid versetzt und 12 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung schüttelt man nacheinander mit je 15 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. aus. Die org. Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Die Kristallisation des Rückstands aus H/EE liefert in einer ersten Fällung 1.6 g (70%) **197** als farblosen Feststoff. Weitere 0.5 g (21%) **197** können durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (3:1) als Laufmittel erhalten werden.



Schmp.: 141°C.

$R_f = 0.15$  (PE/EE = 3:1), 0.47 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = +182.2^\circ$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1651$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.5

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.040$  (t, 12- $\text{H}_3$ ), 1.041 (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.055 (d, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 1.131 (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.199 (d, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 1.370-1.610 (m, 4- $\text{H}_2$ ), 1.772 (dq, 8-H), 1.848-2.230 (m, 11- $\text{H}_2$ ), 2.124-2.253 (m, 3-H), 2.384 (s, 17- $\text{H}_3$ ), 3.083 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 3.610-3.733 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 4.098 (d, 7-H), 4.199 (d, 6-H), 7.172-7.245 (m, 15/15'-H), 7.642-7.719 (m, 14/14'-H) ppm.

$J_{3,7} = 10.1$  Hz,  $J_{6,8} = 6.7$  Hz,  $J_{8,9} = 6.6$  Hz,  $J_{11,12} = 7.3$  Hz

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07$  (C-12), 20.22 (C-1 od. C-1'), 20.36 (C-1 od. C-1'), 21.17 (C-9 od. C-9'), 21.60 (C-17), 21.83 (C-4), 24.61 (C-9 od. C-9'), 26.67 (C-11), 30.82 (C-8), 39.20 (C-5), 43.09 (C-3), 57.38 (C-7), 59.37 (C-6), 84.34 (C-2), 127.48 (C-14/ C-14'), 129.18 (C-15/ C-15'), 138.40 (C-16), 142.55 (C-13), 177.21 (C-10) ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

$M_r = 408.55$

EA: ber.: C 61.74 H 7.89 N 6.86

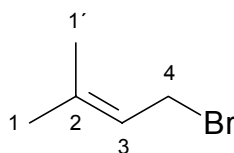
gef.: C 61.79 H 7.97 N 6.84

## 6.3 Versuche zur Darstellung von Oxazinanen

### 6.3.1 Versuche zu Kapitel 3.2.1

#### 6.3.1.1 Darstellung von 4-Brom-2-methyl-but-2-en (216)

In einem mit Septum versehenen Reaktionskolben werden unter Argon 43 g (500 mmol) Dimethallylalkohol in 350 ml abs. Pentan auf 0°C gekühlt. Unter Rühren tropft man innerhalb 90 Minuten eine Lösung von 58.4 g (215 mmol; 1.29 Äq.)  $\text{PBr}_3$  in 350 ml abs. Pentan zu und belässt weitere 45 Minuten bei 0°C. Dann erfolgt die Zugabe von 20 g (657 mmol; 1.31 Äq.) Methanol. Nach 15 Minuten trennt man die polare Phase ab und filtriert die Pentanlösung durch eine mit Celite und  $\text{MgSO}_4$  befüllte Fritte. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Wasserbadtemperatur auf 10°C gehalten wird. Den Rückstand destilliert man bei 150 hPa mit einer Übergangstemperatur von 75°C. Die Ausbeute beträgt 55 g (74%) **216**.



**216**

Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[112]</sup>

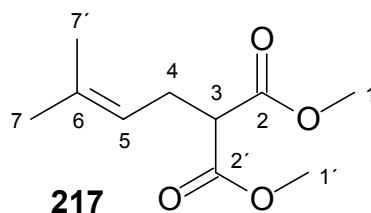
$\text{C}_5\text{H}_9\text{Br}$

$M_r = 147.98$

#### 6.3.1.2 Darstellung von 3-Methyl-but-2-enyl-malonsäuredimethylester (217)

Unter Argon werden 15.6 g (387 mmol; 1.05 Äq.) 60%-ige Natriumhydridsuspension in 550 ml abs. THF aufgeschlämmt und auf 0°C gekühlt. Zur KPG-gerührten Mischung gibt man langsam 51.2 g (387 mmol; 1.05 Äq.) Dimethylmalonat und nach 30 Minuten Wartezeit 55 g (369 mmol) Dimethallylbromid. Nach Entfernen des Eisbades rührt man noch 90 Minuten bei RT. Zur Aufarbeitung wird mit 56 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. versetzt und in 1400 ml Wasser gegossen. Die Mischung extrahiert man dreimal mit je 400 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , wäscht die Etherphasen mit 700 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und

trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 68 g (92%) **217** als farbloses Öl, dessen Reinheit für die nachfolgende Reaktion ausreicht.

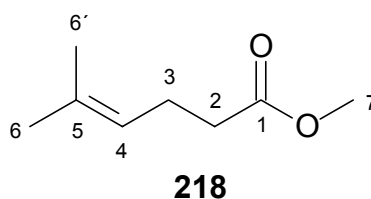


Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[113]</sup>



### 6.3.1.3 Darstellung von 5-Methyl-hex-4-ensäuremethylester (**218**)

Man erhitzt 68 g (340 mmol) 3-Methyl-but-2-enyl-malonsäuredimethylester (**217**), 21.6 g (370 mmol; 1.1 Äq.) NaCl und 12 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in 365 ml DMSO 4.5 Stunden auf  $170^\circ\text{C}$ . Nach Abkühlung erfolgt Zugabe von 82 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. Die Mischung wird in 1650 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 350 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden dreimal mit je 700 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit einer Übergangstemperatur von  $55^\circ\text{C}$  bei 14 hPa in eine eisgekühlte Vorlage destilliert. Man erhält 45 g (85%) Ester **218** als farblose Flüssigkeit.



Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[113]</sup>



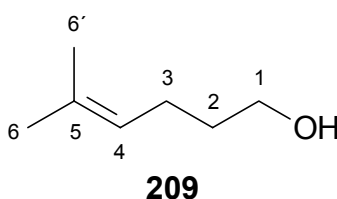
**6.3.1.4 Darstellung von 5-Methyl-hex-4-enol (209)**

*Durch Reduktion des Esters 218:*

Zur Aufschlammung von 9.5 g (250 mmol) LAH in 500 ml abs. THF tropft man bei 0°C eine Lösung von 35 g (250 mmol) 5-Methyl-hex-4-ensäuremethylester (**218**) in 250 ml abs. THF, entfernt nach 30 Minuten das Eisbad und rührt noch 1 Stunde bei RT nach. Dann fügt man 9.5 ml H<sub>2</sub>O in 9.5 ml THF gefolgt von 9.5 ml 15%-iger KOH-Lsg. hinzu und rührt 18 Stunden bei RT. Nach Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rührt man 20 Minuten und saugt anschließend über Celite ab. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand bei 15 hPa über eine lange Vigreux-Kolonne destilliert. Bei einer Übergangstemperatur von 80°C erhält man 25.2 g Alkohol **209** (88%) als farblose Flüssigkeit.

*Durch Grignard-Reaktion von 160 ausgehend:*

In 14 ml abs. THF werden 2.5 g (102 mmol) Magnesiumspäne mit 620 mg (3.8 mmol; 0.038 Äq.) 5-Brom-2-methyl-pent-2-en (**160**) versetzt. Nach Reaktionsbeginn verdünnt man mit 40 ml abs. THF, kühlt auf 0°C und tropft eine Lösung von 8 g (49 mmol; 0.49 Äq.) 5-Brom-2-methyl-pent-2-en (**160**) in 8 ml abs. THF innerhalb 1 Stunde zu. Dann werden 19 ml abs THF zugegeben und weitere 8 g (49 mmol; 0.49 Äq.) 5-Brom-2-methyl-pent-2-en (**160**) in 8 ml abs. THF innerhalb 1 Stunde zuge-  
tropft. Nach 30 Minuten fügt man 3.2 g (105 mmol; 1.03 Äq.) trockenen Paraformaldehyd hinzu und rührt 12 Stunden bei RT. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 55 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen und dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden zweimal mit je 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, nach Phasentrennung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand destilliert man bei 15 hPa über eine lange Vigreux-Kolonne und erhält mit einer Übergangstemperatur von 80°C 8 g Alkohol **209** (70%) als farblose Flüssigkeit.





Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[114, 115]</sup> Im  $^1\text{H}$ -NMR wird das Multiplett bei 1.56 ppm allerdings korrekt zu 2 H integriert, nicht wie angegeben<sup>[115]</sup> zu 3 H.



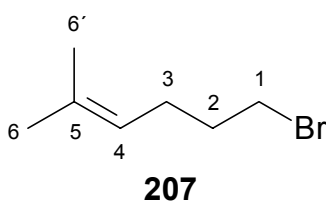
### 6.3.1.5 Darstellung von 6-Brom-2-methyl-hex-2-en (207)

Mit  $\text{CBr}_4$  und  $\text{PPh}_3$ :

Einer Lösung von 4.5 g (40 mmol) 5-Methyl-hex-4-enol (**209**) und 16.2 g (49 mmol; 1.22 Äq.) Tetrabrommethan in 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fügt man unter Eiskühlung portionsweise 14.4 g (55 mmol; 1.37 Äq.) Triphenylphosphin hinzu. Nach einer Stunde entfernt man das Lösungsmittel und versetzt mit 60 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wird abgesaugt, der Filterkuchen dreimal mit je 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand bei 15 hPa und einer Ölbadtemperatur von 65°C in eine eisgekühlte Vorlage destilliert. Bei einer Übergangstemperatur von 35-40°C erhält man 11.8 g einer Mischung von Bromoform und Bromid **207** im Molverhältnis 1:0.5 (NMR). Dies entspricht einer Ausbeute von 6.9 g (97%) an Bromid **207**. Die Mischung wurde erfolgreich zur Alkylierung von *N*-Hydroxyphthalimid eingesetzt.

Mit  $\text{PBr}_3$ :

Man legt 14.6 g (127 mmol) 5-Methyl-hex-4-enol (**209**) in 90 ml abs. Petrolether vor und kühlt auf 0°C. Unter Rühren werden 15 g (55 mmol; 1.3 Äq.)  $\text{PBr}_3$  in 90 ml abs. Petrolether zugetropft. Nach 45 Minuten fügt man 5 g Methanol zu und rührt noch weitere 15 Minuten. Dann trennt man die polare Phase ab und saugt die Petroletherlösung durch ein Kissen aus Celite und  $\text{MgSO}_4$  ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer destilliert man den Rückstand bei 15 hPa und einer Ölbadtemperatur von 65°C in eine eisgekühlte Vorlage. Mit einer Übergangstemperatur von 35-40°C erhält man 13.5 g (60% Ausbeute) **207** als farblose Flüssigkeit.

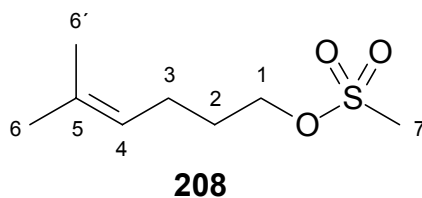


Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[89]</sup>

$C_7H_{13}Br$   $M_r = 177.08$

### 6.3.1.6 Darstellung von 5-Methyl-hex-4-enylmethansulfonat (208)

Einer unter Argon rührenden Lösung von 22.8 g (200 mmol) 5-Methyl-hex-4-enol (**209**) und 40.4 g (400 mmol; 2 Äq.)  $NEt_3$  in 250 ml abs.  $CH_2Cl_2$  tropft man bei  $0^\circ C$  24 g (210 mmol; 1.05 Äq.) Methansulfonsäurechlorid zu. Nach 30 Minuten gießt man in 500 ml Wasser, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige noch zweimal mit je 150 ml  $Et_2O$ . Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit jeweils 250 ml ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. sowie ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 36.6 g (95%) Mesylat **208** von ausreichender Reinheit.



Die analytischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[116]</sup>

$C_8H_{16}O_3S$   $M_r = 192.08$

### 6.3.1.7 Darstellung von N-(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid (206)

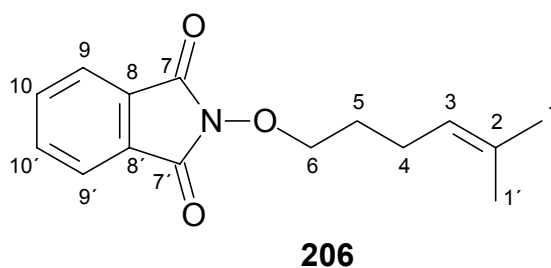
*Mit Bromid 207 als Alkylierungsmittel:*

Eine Lösung von 16.3 g (100 mmol) N-Hydroxyphthalimid, 13.7 g (135 mmol; 1.35 Äq.)  $NEt_3$  und 17.7 g (100 mmol; 1 Äq.) 1-Brom-5-methyl-4-hexen (**207**) in 250 ml Acetonitril wird 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend entfernt man die Hauptmenge des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, nimmt mit 250 ml  $Et_2O$

auf und saugt den Niederschlag von Triethylammoniumchlorid ab. Die etherische Lösung wird nacheinander mit ges.  $K_2CO_3$ -Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (10:1) als Laufmittel und erhält daraus 20.2 g (78%) **206** als farblosen Feststoff.

*Mit Mesylat **208** als Alkylierungsmittel:*

Ein analoger Ansatz mit 19.2 g (100 mmol) Mesylat **208** als Alkylierungsmittel liefert 19.5 g (75%) Produkt **206**.



Schmp.: 40°C.

$R_f = 0.5$  (PE/EE = 3:1).

IR( $CHCl_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1728$  (C=O)  $cm^{-1}$ .

300-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.639$  (br. s, 1- $H_3$  od. 1'- $H_3$ ), 1.697 (br. s, 1- $H_3$  od. 1'- $H_3$ ), 1.827 (tt, 5- $H_2$ ), 2.196 (dt, 4- $H_2$ ), 4.203 (t, 6- $H_2$ ), 5.085-5.174 (m, 3- $H$ ), 7.718-7.876 (m, arom. H) ppm.

$J_{3,4} = 7.4$  Hz,  $J_{4,5} = 7.1$  Hz,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz

75.4-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 17.71$  (C-1 od C-1'), 24.04 (C-5), 25.75 (C-1 od. C-1'), 28.32 (C-4), 78.10 (C-6), 123.18 (C-3), 123.54 (C-9), 129.05 (C-8), 132.80 (C-2), 134.52 (C-10), 163.77 (C=O) ppm.

$C_{15}H_{17}NO_3$

$M_r = 259.12$

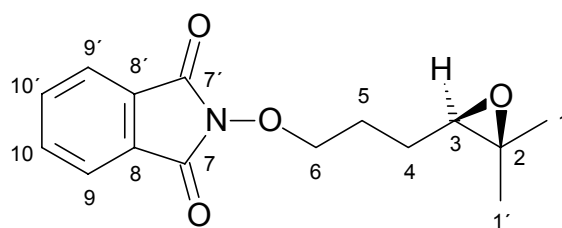
EA: ber.: C 69.48 H 6.61 N 5.40

gef.: C 69.38 H 6.64 N 5.34

### 6.3.2 Versuche zu Kapitel 3.2.2

#### 6.3.2.1 *N*-(4,5-Epoxy-5-methyl-hexyloxy)-phthalimid (205)

In einem mit KPG-Rührer versehenen 1-l-Dreihalskolben werden 8.5 g (32 mmol) *N*-(5-Methyl-hex-4-enyloxy)-phthalimid (**206**), 900 mg (2.5 mmol; 0.08 Äq.) Tetrabutyl-ammoniumhydrogensulfat, 2.5 g (9.6 mmol; 0.3 Äq.) 1,2;4,5-Di-*O*-isopropyliden-*D*-erythro-2,3-hexodiulo-2,6-pyranose (**161**) in 450 ml Acetonitril und 300 ml einer 0.05 M Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> in 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung gut durchmischend bei 0°C gerührt. Durch eine Spritzenpumpe wird die gleichzeitige, gleichmäßige Zugabe von 210 ml 0.9 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung einerseits sowie einer Lösung von 28 g Oxone in 210 ml 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung andererseits innerhalb 90 Minuten realisiert. Zur Aufarbeitung wird in 750 ml 20%-ige NaCl-Lösung gegossen; die Produktphase wird im Scheidetrichter abgetrennt und in 400 ml MTBE aufgenommen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 150 ml MTBE extrahiert. Die organischen Phasen werden analog aber *separat* weiterverarbeitet. Nach dem Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erfolgt Aufreinigung durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (3:1) als Laufmittel. Man erhält 7.4 g (84%) (**205**) als farbloses Öl.



**205**

$R_f = 0.22$  (PE/EE = 3:1), 0.46 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = +9.0^\circ$  ( $c = 1.01$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1732$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.315$  (br. s, 1-H<sub>3</sub> od. 1'-H<sub>3</sub>), 1.334 (br. s, 1-H<sub>3</sub> od. 1'-H<sub>3</sub>), 1.585-2.090 (m, 5-H<sub>2</sub> u. 4-H<sub>2</sub>), 2.763-2.867 (m, 3-H), 4.177-4.355 (m, 6-H<sub>2</sub>), 7.699-7.887 (m, arom. H) ppm.

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.84 (C-1 od.C-1'), 24.93 (C-1 od.C-1'), 25.21 (C-4 od. C-5), 25.45 (C-4 od. C-5), 58.60 (C-2), 63.86 (C-3), 78.03 (C-6), 123.60 (C-9/C-9'), 129.01 (C8/C8'), 134.59 (C-10/C-10'), 163.71 (C-7/C-7') ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

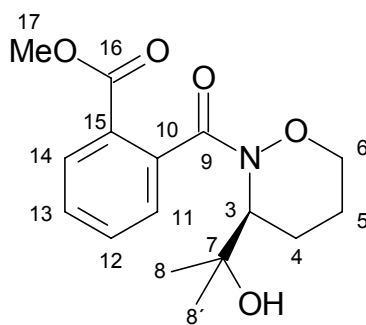
$M_r = 275.30$

EA: ber.: C 65.44 H 6.22 N 5.09

gef.: C 65.26 H 6.24 N 5.08

### 6.3.2.2 *N*-(2-Methoxycarbonyl-benzoyl)-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (219)

480 mg *N*-(4,5-Epoxy-5-methyl-hexyloxy)-phthalimid (**205**) werden in 5 ml Methanol gelöst, mit 42 mg (0.57 mmol; 0.33 Äq.) *t*-Butylamin versetzt und 4 Wochen bei RT gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Anteile erfolgt die Aufreinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (1:2) als Laufmittel. Man erhält 330 mg **219** (63% Ausbeute), sowie 130 mg 2-Methoxycarbonylbenzoesäure-*t*-butylamid (**220**) (32% bezogen auf Epoxid **205** / 100% bezogen auf *t*-Butylamin). Durch Kristallisation aus Toluol sind für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle zugänglich.



**219**

Schmp.: 112°C.

$R_f = 0.14$  (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -138.1^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1645$  (9-C=O), 1717 (16-C=O), 3535 (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.6

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.368 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.382 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.600-1.744 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 1.847-2.006 (m, 5- $\text{H}_2$ ), 2.007-2.119 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 3.627-3.825 (m, 6- $\text{H}_2$ ), 3.906 (s, 17- $\text{H}_3$ ), 4.750 (t, 3- $\text{H}$ ), 7.444 (ddd, 11- $\text{H}$ ), 7.481 (ddd, 12- $\text{H}$ ), 7.580 (ddd, 13- $\text{H}$ ), 7.991 (ddd, 14- $\text{H}$ ) ppm.

$J_{3,4}$  = 8.2 Hz,  $J_{11,12}$  = 7.4 Hz,  $J_{11,13}$  = 1.5 Hz,  $J_{11,14}$  = 0.6 Hz,  $J_{12,13}$  = 7.6 Hz,  $J_{12,14}$  = 1.5 Hz,  $J_{13,14}$  = 7.7 Hz.

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.51 (C-8 od. C-8'), 20.89 (C-8 od. C-8'), 25.98 (C-4 od. C-5), 27.93 (C-4 od. C-5), 52.68 (C-17), 61.24 (C-3), 71.89 (C-6), 74.59 (C-7), 127.46 (C-11), 127.94 (C-10), 129.08 (C-12), 130.10 (C-13), 132.27 (C-14), 137.73 (C-15), 166.55 (C-16), 170.32 (C-9) ppm.

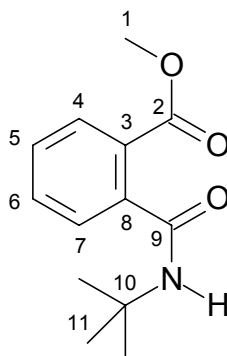
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

$M_r$  = 307.34

EA: ber.: C 62.53 H 6.89 N 4.56

gef.: C 62.55 H 6.87 N 4.63

### 6.3.2.3 2-Methoxycarbonyl-benzoesäure-*t*-butylamid (220)



**220**

$R_f$  = 0.57 (PE/EE = 1:1).

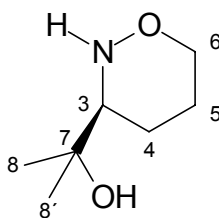
300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.403 (s, 3x11- $\text{H}_3$ ), 3.902 (s, 1- $\text{H}_3$ ), 6,930 (ddd, 6-H), 7.481 (ddd, 5-H), 7.580 (dd, 7-H), 7.991 (dd, 4-H) ppm.

$J_{4,5}$  = 8.6 Hz,  $J_{4,6}$  = 1.2 Hz,  $J_{5,6}$  = 7.0 Hz,  $J_{5,7}$  = 1.7 Hz,  $J_{6,7}$  = 8.0 Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$   $M_r$  = 235.28

#### 6.3.2.4 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (222)

Man löst 4.35 g (15.8 mmol) *N*-(4,5-Epoxy-5-methyl-hexyloxy)-phthalimid (**205**) in 8 ml MeOH und fügt unter gutem Rühren bei 0°C 15 ml (230 mmol; 14.5 Äq.) 80%-ige Hydrazinhydrat-Lösung hinzu. Nach dem Entfernen des Eisbades rührt man 2 Stunden bei RT, fügt 75 ml MTBE hinzu und rührt eine weitere Stunde. Danach wird die Lösung des Produkts abgetrennt, der Rückstand mit 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in Lösung gebracht. Diese Lösung wird zweimal mit je 75 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 2.2 g (95%) Oxazinan **222** als farblose Flüssigkeit.



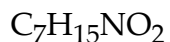
**222**

$R_f$  = 0.12 (PE/EE = 1:3).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.270 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.314 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.476-1.920 (m, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 2.741 ("t", 3-H), 3.653-3.750 (m, 6- $\text{H}_2$ ), 5.370 (br. s, NH) ppm.

$J_{3,4}$  = 6.2 Hz

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.68$  (C-8 od.C-8'), 24.90 (C-8 od.C-8'), 25.42 (C-4 od. C-5), 25.56 (C-4 od. C-5), 58.39 (C-7), 64.20 (C-3), 75.47, (C-6) ppm.

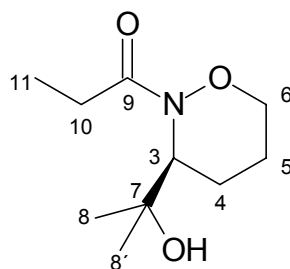


$$M_r = 145.20$$

### 6.3.3 Versuche zu Kapitel 3.2.3

#### 6.3.3.1 *N*-Propionyl-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (223)

In 20 ml MTBE werden 1.45 g (10 mmol) 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**222**) gelöst, mit 1.21 g (12 mmol; 1.2 Äq.)  $\text{NEt}_3$  versetzt und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren werden bei dieser Temperatur innerhalb von 15 Minuten tropfenweise 925 mg (10 mmol; 1 Äq.) Propionylchlorid über eine Spritze zugegeben. Unter Erwärmung auf RT rührt der Ansatz 2 Stunden. Die nach Zugabe von 20 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung klaren Phasen werden getrennt, die wässrige zweimal mit je 10 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Der nach Phasentrennung und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/EE (1:2) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 1.65 g (82%) *N*-Propionyl-3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**223**) als farbloses Öl. Weiterhin werden 198 mg (9.8%) des durch *O*-Acylierung entstandenen Esters **224** isoliert.



**223**

$R_f = 0.16$  (PE/EE = 1:2), 0.23 (PE/EE = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = 11.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1667$  (9-C=O), 3206 (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .



500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.163 (t, 11- $\text{H}_3$ ), 1.278 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.319 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.527-1.620 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 1.679-1.768 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 1.780-1.880 (m, 5- $\text{H}_2$ ), 2.065-2.229 (m, 10- $\text{H}_2$ ), 2.774 (m, 3-H), 3.852-4.021 (m, 6- $\text{H}_2$ ) ppm.

$J_{10,11} = 7.6 \text{ Hz}$

125.7-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.67 (C-11), 18.76 (C-8 od. C-8'), 24.87 (C-8 od. C-8'), 25.21 (C-4 od. C-5), 25.37 (C-4 od. C-5), 26.44 (C-10), 58.68 (C-7), 64.18 (C-3), 76.01, (C-6) 172.03 (C-9) ppm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

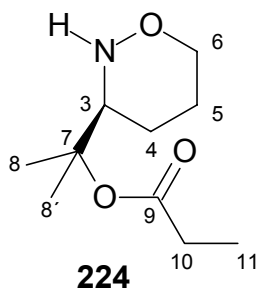
$M_r = 201.26$

EA: ber.: C 59.68 H 9.52 N 6.96

gef.: C 59.26 H 9.49 N 6.85

### 6.3.3.2 3-(1-O-Propionyl-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (224)

Darstellung siehe 6.3.3.1.



$R_f = 0.22$  (PE/EE = 1:2).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.167 (t, 11- $\text{H}_3$ ), 1.228 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.253 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.511-1.665 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 1.725-1.876 (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ), 1.890-2.015 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 2.140-2.301 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 2.316-2.473 (m, 10- $\text{H}_\alpha$  od. 10- $\text{H}_\beta$ ), 2.512-2.673 (m, 10- $\text{H}_\alpha$  od. 10- $\text{H}_\beta$ ), 3.922-4.129 (m, 6- $\text{H}_2$ ), 4.300-4.368 (m, 3-H) ppm.

$J_{10,11} = 7.6 \text{ Hz}$

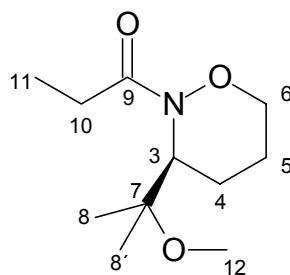
75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.06 (C-11), 20.70 (C-10), 21.01 (C-4), 25.80 (C-5), 25.88 (C-8 od.C-8'), 28.09 (C-8 od.C-8'), 60.21 (C-3), 72.39 (C-6), 74.75 (C-7), 174.78 (C-9) ppm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

$M_r = 201.26$

### 6.3.3.3 *N*-Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**225**)

In einem Schlenkkolben werden 1.2 g 30%-ige Kaliumhydridsuspension unter Argon ölfrei gewaschen. Dazu wird dreimal mit dem gleichen Volumen Pentan aufgeschlemmt und das Lösungsmittel abpipettiert. Nach Trocknung im Vakuum liegen 320 mg (7.8 mmol; 1 Äq.) KH vor, die mit 5 ml abs. THF versetzt werden. Unter Eiskühlung und Rühren fügt man eine Lösung von 1.58 g (7.8 mmol) *N*-Propionyl-3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**223**) in 5 ml abs. THF tropfenweise hinzu. Nach beendetem Eintropfen versetzt man mit 1.13 g (8 mmol; 1.02Äq.) Methyljodid und rührt unter Erwärmung auf RT 12 Stunden. Zur Aufarbeitung wird mit 50 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und dreimal mit je 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit PE/E (2:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 1.53 g (91%) **225** als farblose Flüssigkeit. In geringer Menge (80 mg; 4%) wird das auch zur Carbonylgruppe benachbart alkylierte Produkt **226** isoliert.



**225**

$R_f = 0.23$  (PE/EE = 1:1); 0.34 (PE/EE = 1:2).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = 8.6^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1667$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.133$  (t, 11-H<sub>3</sub>), 1.285 (s, 8-H<sub>3</sub> od. 8'-H<sub>3</sub>), 1.327 (s, 8-H<sub>3</sub> od. 8'-H<sub>3</sub>), 1.533-1.627 (m, 4-H <sub>$\alpha$</sub>  od. 4-H <sub>$\beta$</sub> ), 1.673-1.769 (m, 4-H <sub>$\alpha$</sub>  od. 4-H <sub>$\beta$</sub> ), 1.770-1.912 (m, 5-H<sub>2</sub>), 2.440 (q, 10-H<sub>2</sub>), 2.745 (dd, 3-H), 3.194 (s, 12-H<sub>3</sub>), 3.840-3.941 (m, 6-H<sub>2</sub>) ppm.

$J_{3,4_{anti}} = 7.6$  Hz,  $J_{3,4_{syn}} = 4.9$  Hz,  $J_{10,11} = 7.5$  Hz

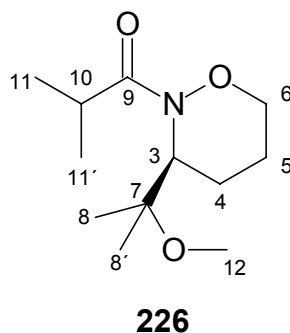
125.7-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.85$  (C-11), 18.79 (C-8 od. C-8'), 24.89 (C-8 od. C-8'), 25.46 (C-10), 25.50 (C-4), 25.58 (C-5), 33.21 (C-12), 58.33 (C-7), 63.90 (C-3), 73.40 (C-6) ppm.

HRMS: ber.: 215.1521      gef.: 215.1521

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>      M<sub>r</sub> = 215.15      EA: ber.: C 61.37 H 9.83 N 6.51  
gef.: C 61.12 H 9.85 N 6.43

#### 6.3.3.4 *N*-iso-Butyryl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (226)

Darstellung siehe 6.3.3.3.



R<sub>f</sub> = 0.28 (PE/EE = 1:1); 0.41 (PE/EE = 1:2).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.115 (s, 11- $\text{H}_3$  od. 11'- $\text{H}_3$ ), 1.135 (s, 11- $\text{H}_3$  od. 11'- $\text{H}_3$ ), 1.285 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.330 (s, 8- $\text{H}_3$  od. 8'- $\text{H}_3$ ), 1.466-1.946 (m, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ , 10- $\text{H}$ ), 2.753 (dd, 3- $\text{H}$ ), 3.200 (s, 12- $\text{H}_3$ ), 3.860-3.953 (m, 6- $\text{H}_2$ ) ppm.

$J_{3,4\text{anti}} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J_{3,4\text{syn}} = 4.9 \text{ Hz}$ .

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.80 (C-11), 19.20 (C-8 u. C-11'), 24.93 (C-8'), 25.50 (C-4 od. C-5), 25.61 (C-4 od. C-5), 30.04 (C-10), 33.17 (C-12), 58.39 (C-7), 63.92 (C-3), 73.63 (C-6) ppm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

$M_r = 229.16$

## 6.4 Versuche zur Darstellung von 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptanen

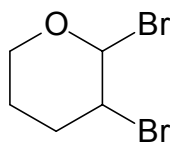
### 6.4.1 Versuche zu Kapitel 3.3.1

#### 6.4.1.1 Darstellung von 4-Pentenol (235)

Die Synthese erfolgt in drei Schritten ausgehend von 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (236) in Anlehnung an für die entsprechenden Chlorverbindungen publizierte Vorschriften.<sup>[92-94]</sup>

#### 2,3-Dibromtetrahydropyran (237)

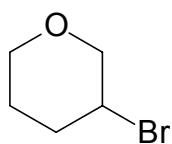
Zu 25.2 g (300 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (236) in 150 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  werden 96 g (600 mmol; 1 Äq.) Brom unter starkem Rühren, Ausschluss von Feuchtigkeit und Kühlung durch eine Eis-Kochsalz-Mischung tropfenweise so hinzugegeben, dass die Temperatur der Reaktionsmischung  $5^\circ\text{C}$  nicht überschreitet. Anschließend rührt man nach Erwärmen auf RT noch 1 Stunde weiter. Die erhaltene Reaktionslösung wird direkt für die nächste Umsetzung verwendet.

**237**

$M_r = 243.92$

**3-Bromtetrahydropyran (238)**

Zu einer Aufschlämmung von 2.7 g (70 mmol) LAH in 50 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  unter Argon tropft man die Lösung von **237** in 150 ml abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  so zu, dass die Mischung am leichten Sieden gehalten wird. Nach beendeter Zugabe erhitzt man noch 1 Stunde zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen erfolgt Zugabe von 50 ml Wasser und Phasentrennung. Die organische Phase wird über Celite abgesaugt, nacheinander mit 50 ml 5%-iger Salzsäure sowie 50 ml Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde direkt für die nächste Umsetzung verwendet.

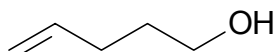
**238**

$M_r = 165.02$

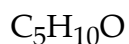
**4-Pentenol (235)**

Aus 11.5 g (500 mmol) Natrium wird in 300 ml abs. Xylol unter Argon eine Suspension hergestellt. Nach dem Abkühlen wird das Xylol durch  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgetauscht. Dann tropft man die Lösung von **238** in  $\text{Et}_2\text{O}$  so zu, dass stetiger Rückfluss erhalten bleibt. Nach Ende der Zugabe rührt man noch 2 Stunden nach und belässt dann 12 Stunden bei RT. Unter intensivem Rühren und Eiskühlung werden 12 g (667 mmol) Wasser zugetropft. Nach Reaktionsende trennt man die Phasen und extrahiert die wässrige dreimal mit je 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 100 ml 1%-iger Salzsäure sowie 100 ml Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ge-

trocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert man vom Rückstand bei 15 hPa mit einer Übergangstemperatur von 60°C 7.9 g (37% über 3 Stufen) 4-Pentenol (**235**) als farblose Flüssigkeit in eine gekühlte Vorlage ab.

**235**

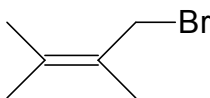
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[94]</sup>



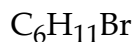
$$M_r = 86.13$$

#### 6.4.1.2 1-Brom-2,3-dimethyl-2-buten (**242**)

Zu einer Lösung von 17.7 g (210 mmol) 2,3-Dimethyl-2-buten in 125 ml  $\text{CCl}_4$  werden 36.8 g (210 mmol; 1 Äq.) NBS hinzugefügt. Nach Zugabe von 155 mg (0.65 mmol; 0.003 Äq.) Dibenzoylperoxid rührt man in Argon-Atmosphäre 3 Stunden unter Rückfluss. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird zur Abtrennung von Succinimid abgesaugt; den Filterkuchen wäscht man zweimal mit je 25 ml  $\text{CCl}_4$ . Die Abtrennung des Lösungsmittels erfolgt durch Destillation bei Normaldruck, die Aufreinigung des Rückstandes durch Destillation bei 200 hPa in eine eisgekühlte Vorlage. Man erhält 26.3 g (77%) 1-Brom-2,3-dimethyl-2-buten (**242**).

**242**

Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[96]</sup>

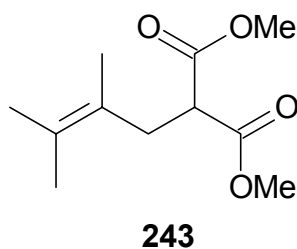


$$M_r = 163.05$$

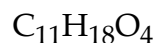
#### 6.4.1.3 2,3-Dimethyl-but-2-enyl-malonsäuredimethylester (**243**)

Unter Argon werden 1.2 g (47.3 mmol; 1.05 Äq.) 60%-ige Natriumhydridsuspension in 70 ml abs. THF aufgeschlämmt und auf 0°C gekühlt. Zur KPG-gerührten Mischung gibt man langsam 6.3 g (47.3 mmol; 1.05 Äq.) Dimethylmalonat und nach 30 Minuten Wartezeit 7.4 g (45 mmol) 1-Brom-2,3-dimethyl-2-buten (**242**). Nach Ent-

fernen des Eisbades rührt man noch 90 Minuten bei RT. Zur Aufarbeitung wird mit 6 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. versetzt und in 140 ml Wasser gegossen. Die Mischung extrahiert man dreimal mit je 40 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , wäscht die Etherphasen mit 70 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 9.6 g (99%) **243** als farbloses Öl, dessen Reinheit für die nachfolgende Reaktion ausreicht.



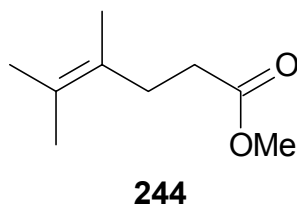
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[97]</sup>



$$M_r = 214.26$$

#### 6.4.1.4 4,5-Dimethyl-hex-4-ensäuremethylester (**244**)

Man erhitzt 9.6 g (44.8 mmol) 3-Methyl-but-2-enyl-malonsäuredimethylester (**243**), 2.9 g (49.6 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{NaCl}$  und 1.6 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in 50 ml DMSO 4.5 Stunden auf  $170^\circ\text{C}$ . Nach Abkühlung erfolgt Zugabe von 12 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. Die Mischung wird in 200 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 75 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden dreimal mit je 100 ml ges  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit einer Übergangstemperatur von  $60^\circ\text{C}$  bei 15 hPa in eine eisgekühlte Vorlage destilliert. Man erhält 6.1 g (87%) Ester **244** als farblose Flüssigkeit.



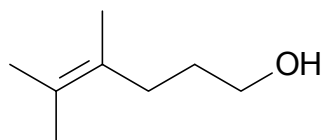
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[97]</sup>



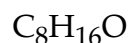
$$M_r = 156.22$$

**6.4.1.5 4,5-Dimethyl-hex-4-en-1-ol (245)**

Zur Aufschlammung von 1.48 g (39 mmol) LAH in 80 ml abs. THF tropft man bei 0°C eine Lösung von 6.1 g (39 mmol) 4,5-Dimethyl-hex-4-ensäuremethylester (**244**) in 40 ml abs. THF, entfernt nach 30 Minuten das Eisbad und rührt noch 1 Stunde bei RT nach. Dann fügt man 1.48 ml H<sub>2</sub>O in 1.48 ml THF gefolgt von 1.48 ml 15%-iger KOH-Lsg.hinzu und rührt 1 Stunde bei RT. Nach Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rührt man noch 20 Minuten und saugt anschließend über Celite ab. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand bei 15 hPa destilliert. Bei einer Übergangstemperatur von 85°C erhält man 4.5 g Alkohol **245** (90%) als farblose Flüssigkeit.

**245**

Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[97]</sup>

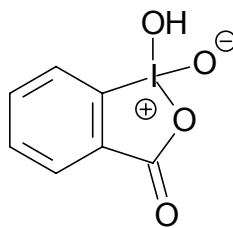


$$M_r = 128.21$$

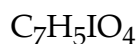
**6.4.1.6 Darstellung von Dess-Martin-Periodinan (309)****Iodoxybenzoesäure (310)**

Zu einer Suspension von 44.1 g (180 mmol) 2-Iodbenzoesäure in 1 Liter H<sub>2</sub>O und 75 g (760 mmol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibt man unter starkem Rühren (KPG) innerhalb 30 Minuten 39 g (230 mmol) Kaliumbromat portionsweise so zu, dass die Temperatur 55°C nicht übersteigt. Dann erwärmt man auf 70°C bis zum Ende der Bromentwicklung (nach etwa 180 Minuten), das durch gelegentliches Spülen der Apparatur mit Druckluft gut beobachtbar wird. Anschließend lässt man das Produkt absetzen und kühlt über Nacht auf 0°C. Die kalte Suspension wird abgesaugt und der Rückstand nacheinander mit 500 ml Eiswasser, 50 ml Ethanol sowie zweimal je 50 ml abs. Et<sub>2</sub>O gewaschen. Der Niederschlag wird in einen 1-l-Kolben (für die Folgereaktion) überführt, im Vakuum getrocknet und mit Inertgas belüftet. Man erhält 46 g (164 mmol; 91%) Iodoxybenzoesäure (**310**) als farblosen Feststoff.



**310**

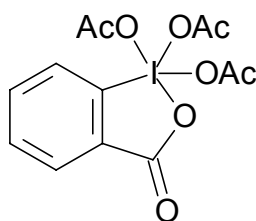
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[117]</sup>



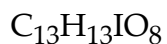
$$M_r = 280.01$$

Acetylierung zum *Dess-Martin*-Periodinan (**309**)

46 g (164 mmol) der getrockneten Iodoxybenzoesäure (**310**) werden mit 200 g (1.97 mol; 12 Äq.) Acetanhydrid und 150 mg (0.78 mmol; 0.0048 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat für 180 Minuten auf 60°C erwärmt. Anschließend kühlt man 12 Stunden auf 4°C. Die Hauptmenge der noch kalten Lösung wird vom Niederschlag abdekantiert, die mit der Restlösung erhaltene Suspension abgesaugt. Den Filterkuchen wäscht man fünfmal mit je 20 ml abs. Et<sub>2</sub>O und überführt anschließend in einen ausgeheizten Kolben zur Lagerung bei 4°C unter Argon. Die Ausbeute beträgt 60 g (86%) *Dess-Martin*-Periodinan (**309**).

**309**

Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[118]</sup>

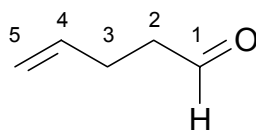


$$M_r = 424.14$$

#### 6.4.1.7 Darstellung von 4-Pental (239)

Unter Argon werden 7.4 g (17.4 mmol) *Dess-Martin*-Periodinan (**309**) in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren tropft man eine Lösung von 1 g (11.6 mmol) 4-Pentenol (**235**) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu. Dann lässt man auf RT kommen und

rührt 24 Stunden bei RT. Anschließend gibt man unter starkem Rühren den Ansatz in eine eisgekühlte Mischung von 20 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., 3 g  $\text{NaHCO}_3$  und 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Nach Ende der Gasentwicklung saugt man ab, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige zweimal mit je 15 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gewaschen und nach Phasentrennung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der erhaltene Aldehyd (936 mg; 96%) ist von ausreichender Reinheit und wird direkt weiterverarbeitet.

**239**

$R_f = 0.35$  (PE/EE = 2:1).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.672\text{--}1.785$  (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ),  $2.079\text{--}2.178$  (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ),  $2.367\text{--}2.467$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $2.514\text{--}2.604$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $4.936\text{--}5.148$  (m, 5- $\text{H}_2$ ),  $5.725\text{--}5.917$  (m, 4-H),  $9.786$  (t, 1-H) ppm.

$J_{1,2} = 1.6$  Hz.

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.26$  (C-3),  $29.99$  (C-2),  $115.55$  (C-5),  $121.93$  (C-4),  $199.97$  (C-1) ppm.

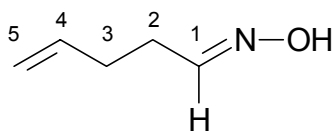
$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$

$M_r = 84.11$

#### 6.4.1.8 Darstellung von 4-Pentenaloxim (240)

In 30 ml  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) legt man 1 g (11.6 mmol) 4-Pentenal (**239**) sowie 1.1 g (13 mmol; 1.1 Äq.)  $\text{NaHCO}_3$  vor und versetzt mit einer Lösung von 0.9 g (13 mmol; 1.1 Äq.) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 5 ml Wasser. Nach 5 Stunden bei RT extrahiert man die Mischung dreimal mit je 15 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Pha-

sen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Den nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltenen Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (1:1) als Laufmittel. Es ergeben sich 1g (86%) einer E/Z-Mischung des Oxims **240** als farblose Flüssigkeit.



**240**

$R_f = 0.44, 0.52$  (PE/EE = 2:1); (E/Z-Gemisch).

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.193\text{--}2.564$  (m, 2-H<sub>2</sub> u. 3-H<sub>2</sub>), 4.998-5.124 (m, 5-H<sub>2</sub>), 5.739-5.897 (m, 4-H), 6.738 (t, 1-H), 7.443 (t, 1-H) ppm; (E/Z-Gemisch).

$J_{1,2} = 5.3$  Hz,  $J_{1,2} = 5.8$  Hz.

75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.00/24.02$  (C-2), 29.36/30.03 (C-3), 115.61/117.79 (C-5), 128.38/134.22 (C-4), 151.28/151.84 (C-1) ppm; (E/Z-Gemisch).

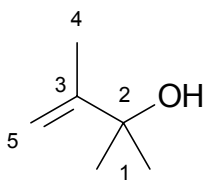
C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO

$M_r = 99.13$

#### 6.4.1.9 Darstellung von 2,3-Dimethylbut-3-en-1-ol (**247**)

Man legt 13 g (534 mmol; 2.4 Äq.) Magnesiumspäne in 20 ml Et<sub>2</sub>O vor, startet die Reaktion durch Zugabe von 4 g (28.2 mmol; 0.12 Äq.) Methyljodid und tropft dann eine Lösung von 75 g (528.8 mmol; 2.38 Äq.) Methyljodid in 180 ml Et<sub>2</sub>O so zu, dass die Reaktion unter stetem Rückfluss abläuft. Nach Ende der Zugabe erhitzt man noch 20 Minuten zum Rückfluss und entfernt dann des Heizbad. Steten Rückfluss aufrechterhaltend tropft man eine Lösung von 22.2 g (222 mmol) Methacrylsäuremethylester in 100 ml Et<sub>2</sub>O zu und erhitzt nach Ende der Zugabe noch 1 Stunde zum Rückfluss. Zur Aufarbeitung wird in 400 ml eisgekühlte ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen. Die Phasen

trennt man und extrahiert zweimal mit je 200 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigt man durch Destillation aus einem wegen Schäumens höchstens zu einem Drittel gefüllten Kolben. Die Ausbeute beträgt 21 g (94%) 2,3-Dimethylbut-3-en-1-ol (**247**).



300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.347 (s, 2x 1-H<sub>3</sub>), 1.731 (br. s, OH), 1.791-1.818 (m, 4-H<sub>3</sub>), 4.744-4.774 (m, 5-H<sub>α</sub>), 4.985-5.010 (m, 5-H<sub>β</sub>) ppm.

75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.21 (C-4), 28.79 (C-1), 73.07 (C-2), 108.38 (C-5), 152.06 (C-3) ppm.

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O

M<sub>r</sub> = 100.16

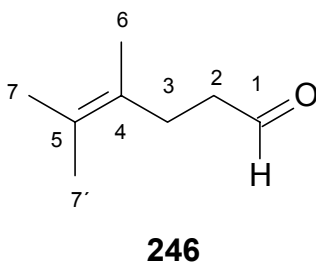
#### 6.4.1.10 Darstellung von 4,5-Dimethyl-hex-4-enal (**246**)

##### *Durch Claisen-Umlagerung*

In einem Edelstahl-Druckreaktor werden bei einem Druck von 2 MPa N<sub>2</sub> 30 g (300 mmol) 2,3-Dimethylbut-3-en-2-ol (**247**), 45.3 g (630 mmol; 2.1 Äq.) Ethylvinylether und 200 mg Phosphorsäure unter Rühren für 1 Stunde auf 150°C erhitzt. Zur Neutralisation fügt man 1 ml NEt<sub>3</sub> hinzu, destilliert zunächst bei einem Druck von 30 hPa, einer Ölbadtemperatur von 60°C und einer Übergangstemperatur von 35°C Acetaldehyddiethylacetal ab, und erhält dann bei einem Druck von 17 hPa, einer Ölbadtemperatur von 85°C und einer Übergangstemperatur von 65°C 20.5 g (54%) 4,5-Dimethyl-hex-4-enal (**246**) als farblose Flüssigkeit.

*Durch Oxidation von Alkohol 245 mit DMP*

Unter Argon werden 8.5 g (20 mmol) *Dess-Martin-Periodinan* (**309**) in 46 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren tropft man eine Lösung von 1.7 g (13.3 mmol) 4,5-Dimethyl-hex-4-en-1-ol (**245**) in 2.3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu. Dann lässt man auf RT kommen und rührt 24 Stunden bei RT. Anschließend gibt man unter starkem Rühren den Ansatz in eine eisgekühlte Mischung von 23 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., 3.5 g  $\text{NaHCO}_3$  und 23 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Nach Ende der Gasentwicklung saugt man ab, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige zweimal mit je 17 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden mit 55 ml ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gewaschen und nach Phasentrennung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der erhaltene Aldehyd (1.65 g; 98%) ist von ausreichender Reinheit und wird direkt weiterverarbeitet.



$R_f = 0.55$  (PE/EE = 5:1).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.642$  (br. s,  $7'\text{-H}_3$ ,  $7\text{-H}_3$ ),  $1.662$  (br. s,  $6\text{-H}_3$ ),  $2.317\text{--}2.400$  (m,  $2\text{-H}_2$ ),  $2.434\text{--}2.515$  (m,  $3\text{-H}_2$ ),  $9.777$  (t,  $1\text{-H}$ ) ppm.

$J_{1,2} = 2.1$  Hz.

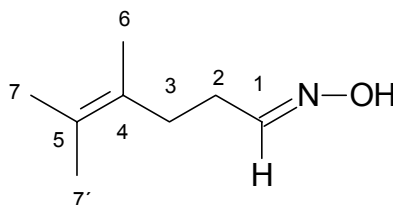
75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.96$  (C-7),  $19.93$  (C-7'),  $20.42$  (C-6),  $26.73$  (C-3),  $42.43$  (C-2),  $124.84$  (C-5),  $125.24$  (C-4),  $202.42$  (C-1) ppm.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$

$M_r = 126.19$

**6.4.1.11 Darstellung von 4,5-Dimethyl-hex-4-enaloxim (250)**

In 90 ml EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) legt man 5.2 g (41 mmol) 4,5-Dimethyl-hex-4-enal (**246**) sowie 5 g (60 mmol; 1.5 Äq.) NaHCO<sub>3</sub> vor und versetzt mit einer Lösung von 3.1 g (45 mmol; 1.1 Äq.) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 15 ml Wasser. Nach 7 Stunden bei RT extrahiert man die Mischung dreimal mit je 150 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Den nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltenen Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (9:1) als Laufmittel. Es ergeben sich 4.9 g (84%) einer *E/Z*-Mischung des Oxims **250** als farblose Flüssigkeit.



R<sub>f</sub> = 0.30; 0.38 (PE/EE = 5:1); (*E/Z*-Gemisch).

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.626-1.698 (m, 7'-H<sub>3</sub>, 7-H<sub>3</sub>, 6-H<sub>3</sub>), 2.159-2.314 u. 2.402-2.508 (2 m, 2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>), 6.717 (t, 1-H), 7.406 (t, 1-H) ppm; (*E/Z*-Gemisch).

J<sub>1,2</sub> = 5.5 Hz.

75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.04/18.27 (C-6), 20.24/20.28 (C-7'), 20.68/20.68 (C-7), 23.77/28.23 (C-3), 30.52/31.60 (C-2), 125.62/125.69 (C-5), 125.81/126.14 (C-4), 152.08/152.45 (C-1) ppm; (*E/Z*-Gemisch).

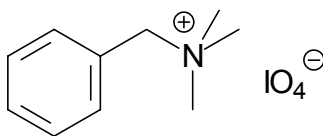
C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO

M<sub>r</sub> = 141.21

### 6.4.2 Versuche zu Kapitel 3.3.2

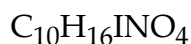
#### 6.4.2.1 Darstellung von Benzyltrimethylammoniumperiodat (255)

Unter Rühren und Eiskühlung wird zu 23 ml (50 mmol) 40%-iger Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lsg. tropfenweise eine Lösung von 11.4 g (50 mmol) Periodsäure in 20 ml Wasser gegeben. Nach 1 Stunde saugt man den gebildeten Feststoff ab, wäscht mit 5 ml Eiswasser und trocknet den Rückstand im Vakuum. Man erhält 15.7 g (92%) **255** als farbloses Kristallpulver.



**255**

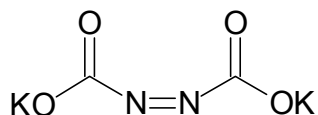
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[119, 120]</sup>



$$M_r = 341.14$$

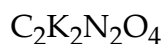
#### 6.4.2.2 Darstellung von Kaliumazodicarboxylat (259)

In einem 1-l-Becherglas werden unter Eiskühlung 10 g (86 mmol) Azodicarbonamid mit 25 ml 50%-iger Kalilauge versetzt. Unter Ammoniakentwicklung erhält man innerhalb 30 Minuten einen Brei, der in eine Schlenkfritte überführt und unter Argon abgesaugt wird. Man löst den Rückstand in 80 ml Wasser von 0°C; die erhaltene Lösung wird in 350 ml EtOH von 0°C eingesaugt. Das dabei ausgefallene **259** wird unter Argon abgesaugt, mit 40 ml Methanol von 0°C gewaschen und trockengesaugt. Nach Trocknung des Rückstandes im Vakuum erhält man 12.6 g (75%) Kaliumazodicarboxylat (**259**) als gelben Feststoff.



**259**

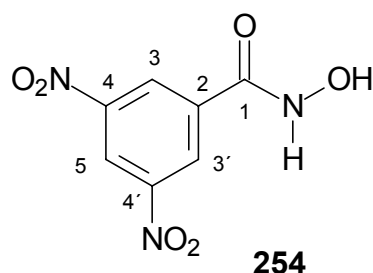
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[99]</sup>



$$M_r = 194.22$$

**6.4.2.3 Darstellung von 3,5-Dinitrobenzohydroxamsäure (254)**

Man versetzt 6.95 g (100 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 100 ml abs. THF mit 21.3 g (210 mmol; 1.05 Äq.) Triethylamin und rührt 14 Stunden. Dann tropft man unter Rühren die Lösung von 23 g (100 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 40 ml abs. THF zu und rührt anschließend weitere 4 Stunden. Anschließend wird abgesaugt und die erhaltene Lösung vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.



300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.093 (d, 3-H u. 3'-H), 9.150 (d, 5-H) ppm.

$J_{3,5}$  = 2.2 Hz.

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 130.20 (C-5), 136.50 (C-3), 145.59 (C-2), 158.64 (C-4), 169.04 (C-1) ppm.

$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$

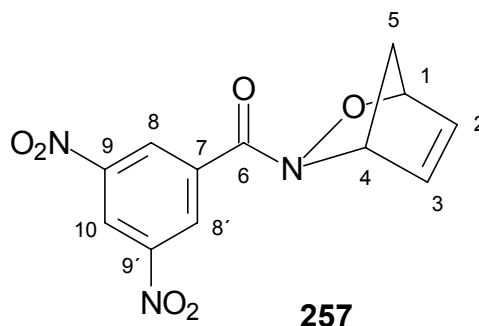
$M_r$  = 227.13

**6.4.2.4 Darstellung von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]hept-5-en (257)**

In eine auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von 33 g (96 mmol; 1.1 Äq.) Benzyltrimethylammoniumperiodat und 29 g (440 mmol; 5 Äq.) Cyclopentadien in 400 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropft man eine Lösung von 20 g (88 mmol) 3,5-Dinitrobenzohydroxamsäure in 66 ml THF. Nach 2 Stunden wäscht man die Reaktionslösung zweimal mit je 250 ml 10%-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. sowie einmal mit 5%-iger  $\text{NaCl}$ -Lsg. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Flash-



Chromatographie mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Laufmittel gereinigt. Wird der eingedampften Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  etwas MeOH zugegeben, entstehen gelbe Kristalle von **257**. Als Ausbeute erhält man über zwei Stufen 14 g (50%).



Schmp.: 122°C.

$R_f = 0.43$  (PE/EE = 1:1).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1637$  (C=O), 1549, 1348 (N=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.016$  (d, 5- $\text{H}_\alpha$ ), 2.239 (ddd, 5- $\text{H}_\beta$ ), 5.424-5.476 (br. m, 1-H), 5.510-5.610 (br. m, 4-H), 6.400-6.457 (m, 2-H), 6.715-6.815 (m, 3-H), 9.018 (d, 8-H u. 8'-H), 9.130 (dd, 10-H) ppm.

$J_{1,5\beta} = 2.0$  Hz,  $J_{4,5\beta} = 2.0$  Hz,  $J_{5,5\text{gem}} = 9.0$  Hz,  $J_{8,10} = 2.2$  Hz.

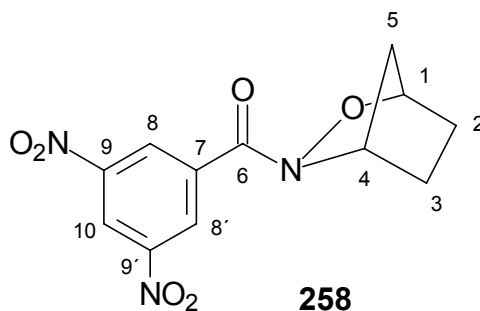
125.7-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 49.07$  (C-5), 63.66 (C-4), 86.43 (C-1), 121.36 (C-10), 129.86 (C-8/8'), 134.12 (C-2), 137.33 (C-7), 137.72 (C-3), 148.51 (C-9/9'), 166.26 (C-6) ppm.

HRMS: ber.: 291.0491      gef.: 291.0488

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$        $M_r = 293.06$       EA: ber.: C 49.49 H 3.11 N 14.43  
gef.: C 49.74 H 3.16 N 15.67

#### 6.4.2.5 Darstellung von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan (258)

Zu einer Lösung von 6.2 g (21 mmol) *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicyclohept-5-en (257) in 100 ml MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:1) gibt man unter Rühren bei 40 °C in drei Portionen jeweils 2.4 g Kaliumazodicarboxylat (insgesamt 7.2 g; 37.2 mmol; 1.8 Äq.) sowie 1 ml Eisessig (insgesamt 3.15 g; 52.5 mmol; 2.5 Äq.) und wartet nach jeder Zugabe 1 Stunde ab. Dann werden 80 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. unter Kühlung vorsichtig zugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird noch dreimal mit je 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Laufmittel gereinigt. Man erhält 6.1 g (99%) **258** als gelben Feststoff, der aus einer Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durch Zugabe von MeOH kristallin erhalten werden kann.



Schmp.: 146°C.

R<sub>f</sub> = 0.35 (PE/EE = 1:1).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 1636 (C=O), 1550, 1350 (N=O) cm<sup>-1</sup>.

Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.7

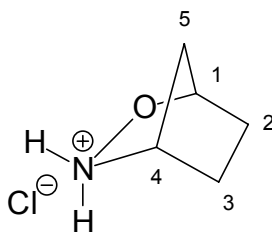
300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.804-2.217 (m, 3-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 4.903-4.951 (br. m, 4-H), 5.065-5.167 (br. m, 1-H), 9.030 (ps. d, 8/8'-H), 9.124 (ps. t, 10-H) ppm.

75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 27.82 (C-3), 29.14 (C-2), 38.75 (C-5), 58.10 (C-4), 82.01 (C-1), 120.80 (C-10), 129.6 (C-8/8'), 136.66 (C-7), 148.20 (C-9/9'), 161.80 (C-6) ppm.

HRMS:	ber.: 293.0648	gef.: 293.0660
$C_{12}H_{11}N_3O_6$	$M_r = 293.06$	EA: ber.: C 49.15 H 3.78 N 14.33
		gef.: C 49.26 H 3.69 N 15.28

#### 6.4.2.6 Darstellung von 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptan-hydrochlorid (**262**)

Eine Mischung von 150 ml MeOH und 10 ml (120 mmol; 7.5 Äq.) konz. Salzsäure wird zu 4.7 g (16 mmol) *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-2,3-oxazabicycloheptan (**258**) gegeben. Unter Rühren erwärmt man für 12 Stunden auf 60°C. Anschließend entfernt man den Hauptteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, versetzt die zurückbleibende Suspension mit 10 ml konz. Salzsäure und kühlt auf 0°C. Die eiskalte Mischung wird abgesaugt, der Filtrerrückstand mit 6N Salzsäure gewaschen. Das Filtrat wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und nach Abtrennung der organischen Phase vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2.2 g (quant.) leicht verunreinigtes 2,3-Oxazabicycloheptan-hydrochlorid (**262**) als bräunlichen Feststoff.



**262**

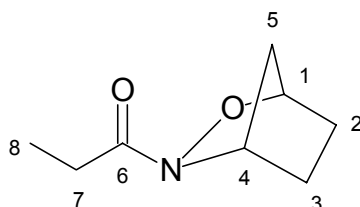
300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.812-1.972 (m, 3-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>2</sub>), 2.134-2.163 (br. m, 5-H<sub>2</sub>), 4.476-4.515 (br. m, 4-H), 4.981-5.015 (br. m, 1-H) ppm.

75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 26.73 (C-3), 30.97 (C-2), 40.57 (C-5), 62.97 (C-4), 85.31 (C-1) ppm.

$C_5H_{10}ClNO$   $M_r = 135.59$

**6.4.2.7 Darstellung von *N*-Propionyl-2,3-oxazabicyclo[2.2.1]heptan (263)**

Unter Argon versetzt man 2.2 g (16 mmol) 2,3-Oxazabicyclo[2.2.1]heptanhydrochlorid (**262**) in 20 ml abs. THF mit 6.5 g (64 mmol; 4 Äq.) NEt<sub>3</sub> und kühlt auf 0°C. Dann tropft man 1.5 g (16 mmol) Propionylchlorid zu und rührt noch 30 Minuten. Anschließend werden 50 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. hinzugefügt und dreimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/E (1:10) als Laufmittel gereinigt. Die Ausbeute beträgt 2 g (80%) **263**, einer farblosen Flüssigkeit.

**263**

R<sub>f</sub> = 0.19 (E); 0.15 (PE/EE = 1:1).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu}$  = 1637 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.113 (t, 8-H<sub>3</sub>), 1.642-1.985 (m, 3-H<sub>2</sub>, 2-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 2.331 (q, 7-H<sub>2</sub>), 4.759 (br. ps. s, 4-H), 4.866 (br. ps. s, 1-H) ppm.

J<sub>7,8</sub> = 7.6 Hz.

75.4-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.53 (C-8), 26.22 (C-3), 27.91 (C-7), 29.36 (C-2), 38.60 (C-5), 56.55 (C-4), 80.13 (C-1), 184.09 (C-6) ppm.

HRMS: ber.: 155.0946 gef.: 155.0938

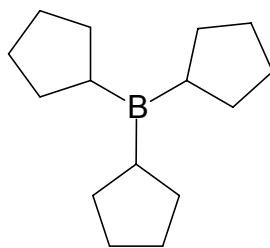
C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> M<sub>r</sub> = 155.09 EA: ber.: C 61.91 H 8.44 N 9.03  
gef.: C 61.82 H 8.65 N 9.43

## 6.5 Aldolreaktionen

### 6.5.1 Versuche zu Kapitel 4.1

#### 6.5.1.1 Darstellung von Tricyclopentylboran (**311**)

Unter Argon löst man 3.8 g (100 mmol; 1.5 Äq.) Natriumborhydrid in 100 ml abs. Diethylenglycoldimethylether und fügt eine Lösung von 4.4 g (33 mmol; 1.5 Äq.) Aluminiumtrichlorid in 20 ml abs. Diethylenglycoldimethylether hinzu. In die Mischung tropft man unter Rühren bei RT innerhalb 2 Stunden 13.6 g (200 mmol) Cyclopenten. Dann erwärmt man 1 Stunde auf 90°C. Danach wird bei 0.1 hPa zunächst das Lösungsmittel bei einer Ölbadtemperatur von 50°C und anschließend, nach Entfernen des Wassers aus dem Kühler bei einer Ölbadtemperatur von 130°C das Produkt abdestilliert. Man erhält 12.3 g (84%) Tricyclopentylboran als in der Vorlage erstarrenden farblosen Feststoff.



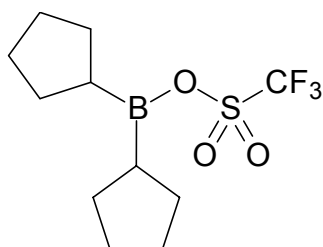
**311**

$C_{15}H_{27}B$

$M_r = 218.18$

#### 6.5.1.2 Darstellung von Dicyclopentylboryltrifluormethansulfonat (**273**)

Unter Argon versetzt man 10.5 g (48 mmol) Tricyclopentylboran (**311**) tropfenweise mit 7.2 g (48 mmol; 1 Äq.) Trifluormethansulfonsäure, wobei der Ansatz durch Wasserkühlung des Reaktionskolbens bei RT gehalten wird. 30 Minuten nach Ende der Zugabe destilliert man zunächst Cyclopentan bei Normaldruck und dann bei 0.1 hPa 9.8 g (68%) Dicyclopentylboryltrifluormethansulfonat (**273**) mit einer Übergangstemperatur von 70°C als farblose Flüssigkeit ab.

**273**

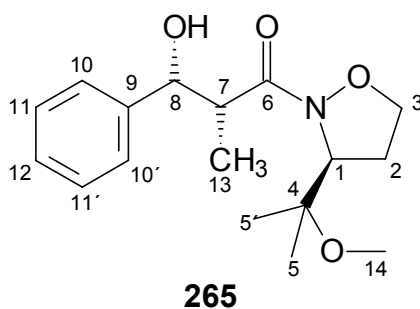
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[108]</sup>

$C_{11}H_{18}BF_3O_3S$

$M_r = 298.12$

### 6.5.1.3 Darstellung von *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**265**)

Man legt 202 mg (2 mmol; 1 Äq.) Diisopropylamin in 5 ml abs. THF vor, kühlt auf  $-78^\circ\text{C}$ , versetzt mit 1.98 mmol (0.99 Äq.) *n*-BuLi (Lösung in Hexan) und gibt 15 Minuten später 402 mg (2 mmol) *N*-Propionyl-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**180**) hinzu. Nach 5 Minuten versetzt man mit 212 mg (2 mmol; 1 Äq.) Benzaldehyd und rührt noch 1 Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$ . Zur Aufarbeitung gießt man in 15 ml pH-7-Puffer und 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Nach Phasentrennung wird noch zweimal mit je 10 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Aufreinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (3:1) als Laufmittel ergibt neben 240 mg (39%) *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**264**) eine Ausbeute von 320 mg (52%) *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**265**).

**265**

$R_f = 0.33$  (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -91.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1654$  (C=O),  $3433$  (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.129$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ),  $1.183$  (d, 13- $\text{H}_3$ ),  $1.198$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ),  $2.078$ - $2.187$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $2.346$ - $2.489$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $3.177$ - $3.274$  (m, 7-H),  $3.236$  (s, 14- $\text{H}_3$ ),  $3.268$ - $3.362$  (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ),  $4.012$ - $4.096$  (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ),  $4.368$ - $4.459$  (m, 1-H),  $5.033$  (d, 8-H),  $7.220$ - $7.287$  (m, 12-H),  $7.295$ - $7.407$  (m, 10/10'/11/11' H) ppm.

$J_{7,8} = 3.0$  Hz,  $J_{7,13} = 7.1$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.92$  (C-13),  $20.95$  (C-5 od. C-5'),  $22.93$  (C-5 od. C-5'),  $28.71$  (C-2),  $41.91$  (C-14),  $50.37$  (C-7),  $62.01$  (C-1),  $70.49$  (C-3),  $74.02$  (C-8),  $76.47$  (C-4),  $126.07$  (C-10/ C-10' od. C-11/ C-11'),  $127.31$  (C-12),  $127.99$  (C-10/10' od. C-11/11'),  $141.85$  (C-9) ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

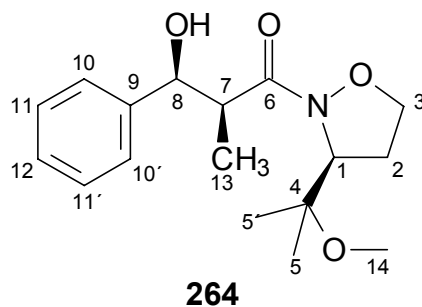
$M_r = 307.38$

EA: ber.: C 66.43 H 8.20 N 4.56

gef.: C 66.13 H 8.21 N 4.32

#### 6.5.1.4 *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**264**)

Die Darstellung erfolgt wie voran beschrieben, die Ausbeute beträgt 240 mg (39%) *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**264**). Durch Kristallisation aus PE/E erhält man für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle.



Schmp.: 128°C.

$R_f = 0.21$  (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -85.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1659$  (C=O), 3391 (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.2

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.022$  (d, 13- $\text{H}_3$ ), 1.090 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.158 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.204-2.306 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.422-2.534 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 3.217 (s, 14- $\text{H}_3$ ) 3.357 (dd, 7-H), 3.604-3.680 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 3.82 (br. s, OH), 4.131-4.190 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 4.367-4.437 (m, 1-H), 5.087 (d, 8-H), 7.248 (ps. t, 12-H), 7.332 (ps. t, 11/11'-H), 7.399 (d, 10/10' H) ppm.

$J_{7,8} = 3.5$  Hz,  $J_{7,13} = 7.0$  Hz  $J_{10,11} = 8.0$  Hz,  $J_{11,12} = 7.4$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.02$  (C-13), 20.97 (C-5 od. C-5'), 23.01 (C-5 od. C-5'), 28.81 (C-2), 42.11 (C-14), 49.77 (C-7), 61.99 (C-1), 70.79 (C-3), 74.22 (C-8), 76.37 (C-4), 126.17 (C-10/ C-10' od. C-11/ C-11'), 127.21 (C-12), 128.09 (C-10/10' od. C-11/11'), 141.65 (C-9) ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

$M_r = 307.38$

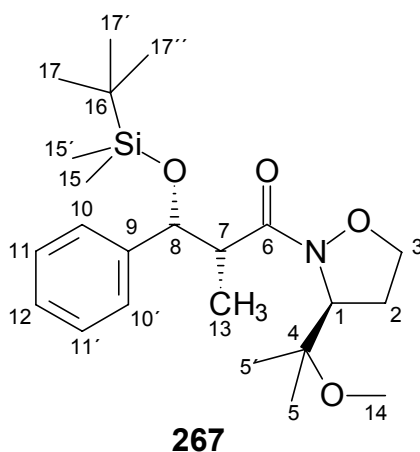
EA: ber.: C 66.43 H 8.20 N 4.56

gef.: C 66.55 H 8.29 N 4.44



### 6.5.1.5 Darstellung von *N*-(2*R*,3*R*-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**267**)

Zu 318 mg (1.03 mmol) *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**265**) und 137 mg (2 mmol; 2 Äq.) Imidazol, gelöst in 1 ml abs. DMF, fügt man bei 0°C 224 mg (1.5 mmol; 1.5 Äq.) *t*-Butyldimethyl-chlorsilan hinzu und rührt 64 Stunden unter Argon. Zur Aufarbeitung gießt man in 10 ml eisgekühltes Wasser, extrahiert dreimal mit je 5 ml Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (10:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 390 mg (90%) *N*-(2*R*,3*R*-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**267**) als farbloses Öl.



$R_f = 0.61$  (PE/EE = 3:1), 0.17 (PE/EE = 10:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -54.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1665$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.236$  (s, 15-H<sub>3</sub> od. 15'-H<sub>3</sub>), 0.041 (s, 15-H<sub>3</sub> od. 15'-H<sub>3</sub>), 0.863 (17/17'/17''-H<sub>3</sub>), 1.052 (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 1.120 (s, 5-H<sub>3</sub> od. 5'-H<sub>3</sub>), 1.361 (d, 13-H<sub>3</sub>), 1.526-1.651 (m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 1.936-2.046 (m, 3-H<sub>α</sub> od. 3-H<sub>β</sub>), 2.058-2.198 (m, 2-H<sub>α</sub> od. 2-H<sub>β</sub>), 3.176 (s, 14-H<sub>3</sub>), 3.389 (dq, 7-H), 3.554-3.637 (m, 3-H<sub>α</sub> od. 3-H<sub>β</sub>), 4.113-

4.177 (m, 1-H), 4.726 (d, 8-H), 7.165 (ps. t, 12-H), 7.240 (ps. t, 11/11'-H), 7.316 (ps. d, 10/10'-H) ppm.

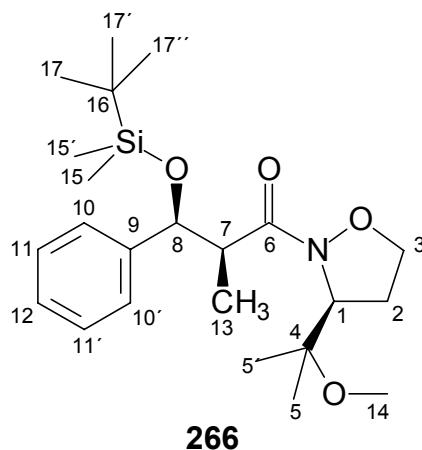
$J_{7,8} = 9.7$  Hz,  $J_{7,13} = 6.8$  Hz,  $J_{10,11} = 8.0$  Hz,  $J_{11,12} = 7.0$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.90$  (C-15 od. C-15'),  $-4.49$  (C-15 od. C-15'),  $16.74$  (C-13),  $18.29$  (C-16),  $21.01$  (C-5 od. C-5'),  $23.25$  (C-5 od. C-5'),  $25.93$  (C-17/17'/17''),  $28.17$  (C-2),  $46.08$  (C-7),  $49.82$  (C-14),  $61.55$  (C-1),  $69.70$  (C-3),  $76.41$  (C-8),  $76.44$  (C-4),  $127.17$  (C-10/ C-10'),  $127.31$  (C-12),  $127.99$  (C-11/11'),  $144.84$  (C-9),  $178.21$  (C-6) ppm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$	$M_r = 421.65$	EA: ber.: C 65.52 H 9.32 N 3.32
		gef.: C 65.46 H 9.28 N 3.19

#### 6.5.1.6 Darstellung von *N*-(2*S*,3*S*-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**266**)

Zu 300 mg (0.97 mmol) *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**264**) und 137 mg (2 mmol; 2 Äq.) Imidazol, gelöst in 1 ml abs. DMF, fügt man bei 0°C 224 mg (1.5 mmol; 1.5 Äq.) *t*-Butyldimethyl-chlorsilan hinzu und rührt 43 Stunden unter Argon. Zur Aufarbeitung gießt man in 10 ml eisgekühltes Wasser, extrahiert dreimal mit je 5 ml Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (7:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 380 mg (93%) *N*-(2*S*,3*S*-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**266**) als farbloses Öl.



$R_f = 0.52$  (PE/EE = 3:1), 0.08 (PE/EE = 10:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -57.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1664$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.267$  (s, 15- $\text{H}_3$  od. 15'- $\text{H}_3$ ), 0.018 (s, 15- $\text{H}_3$  od. 15'- $\text{H}_3$ ), 0.694 (br. s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 0.839 (17/17'/17''- $\text{H}_3$ ), 0.926 (br. s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.196 (d, 13- $\text{H}_3$ ), 2.062-2.196 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.220-2.373 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 3.029 (br. s, 14- $\text{H}_3$ ), 3.284-3.402 (m, 7-H), 3.413-3.535 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 3.988-4.114 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 4.204-4.329 (m, 1-H), 4.747 (d, 8-H), 7.171 (ps. t, 12-H), 7.235 (ps. t, 11/11'-H), 7.318 (ps. d, 10/10'-H) ppm.

$J_{7,8} = 8.3$  Hz,  $J_{7,13} = 6.6$  Hz,  $J_{10,11} = 7.4$  Hz,  $J_{11,12} = 7.0$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.89$  (C-15 od. C-15'), -4.41 (C-15 od. C-15'), 13.97 (C-13), 18.27 (C-16), 20.42 (C-5 od. C-5'), 23.69 (C-5 od. C-5'), 25.89 (C-17/17'/17''), 28.87 (C-2), 45.28 (C-7), 49.79 (C-14), 61.48 (C-1), 70.65 (C-3), 76.31 (C-4), 77.73 (C-8), 127.23 (C-10/ C-10'), 127.41 (C-12), 127.92 (C-11/11'), 143.52 (C-9), 177.54 (C-6) ppm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$

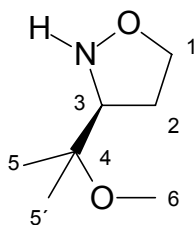
$M_r = 421.65$

EA: ber.: C 65.52 H 9.32 N 3.32

gef.: C 65.31 H 9.34 N 3.38

**6.5.1.7 3S-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (269)**

Eine auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 422 mg (1 mmol) *N*-(2*S*,3*S*-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**266**) in 5 ml abs. THF wird tropfenweise mit 1.3 ml einer 1.5 M Lsg. (2 mmol; 2 Äq.) von DIBAH in Toluol versetzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach beendet man die Reaktion durch Zugabe von 0.5 ml ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lsg. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird über Celite abgesaugt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand durch Flash-Chromatographie mit PE/E (2:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 110 mg (75%) Isoxazolidin **269** als farblose Flüssigkeit.

**269**

$R_f = 0.22$  (PE/E = 1:3).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -15.9^{\circ}$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 2935, 2972$  ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ -Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.216$  (s, 5 od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.223 (s, 5 od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.106-2.212 (m, 2- $\text{H}_2$ ), 3.225 (s, 6- $\text{H}_3$ ), 3.301 (t, 3- $\text{H}$ ), 3.787-3.933 (m, 1- $\text{H}_2$ ) ppm.

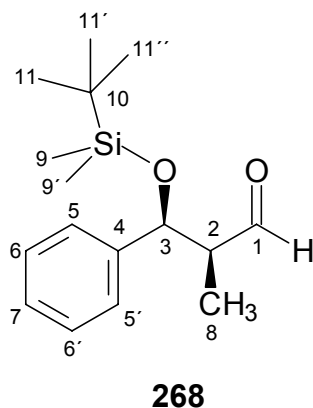
$J_{2,3} = 7.8$  Hz

75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.33$  (C-5 oder C-5'), 23.02 (C-5 oder C-5'), 30.59 (C-2), 49.55 (C-6), 68.83 (C-3), 71.17 (C-1), 74.51 (C-4) ppm.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $M_r = 145.20$

**6.5.1.8 3*S*,2*S*-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenyl-2-methylpropanal (268)**

Der nach 6.5.1.7 synthetisierte Aldehyd **268** epimerisiert und konnte bei der chromatographischen Aufreinigung nicht rein erhalten werden. Eine Reindarstellung ist nicht möglich.



$R_f = 0.20$  (PE/E = 5:1).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.189$  (s, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 0.019 (s, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 0.876 (s, 11/11'/11''- $\text{H}_3$ ), 1.023 (d, 8- $\text{H}_3$ ), 2.494-2.623 (m, 2- $\text{H}$ ), 5.146 (d, 3- $\text{H}$ ), 7.157-7.404 (m, arom. H), 9.754 (d, 1- $\text{H}$ ) ppm.

$J_{1,2} = 1.3$  Hz,  $J_{2,3} = 4.1$  Hz,  $J_{2,8} = 7.0$  Hz.

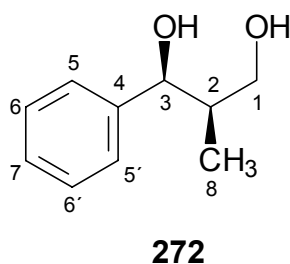
75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.16$  (C-9 od. C-9'), -4.43 (C-9 od. C-9'), 8.07 (C-8), 18.23 (C-10), 25.84 (C-11/11'/11''), 54.86 (C-2), 74.28 (C-3), 126.33, 127.53, 128.23, 142.37 (arom. C), 204.42 (C-1) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$   $M_r = 278.46$

**6.5.1.9 1*S*,2*R*-1-Phenyl-2-methylpropan-1,3-diol (272)**

Die nach Vorschrift 6.5.1.7 im Anschluss an die Trocknung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  erhaltene Lösung des Aldehyds **268** (ca. 1 mmol) in THF/Toluol wird tropfenweise mit 1.3 ml einer 1.5 M Lsg. (2 mmol; 2 Äq.) von DIBAH in Toluol versetzt und 2 Stunden bei die-

ser Temperatur gerührt. Danach beendet man die Reaktion durch Zugabe von 0.5 ml ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lsg. Nach Trocknung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird über Celite abgesaugt. Zu der so erhaltenen Lösung fügt man 300 mg (1.15 mmol) TBAF hinzu und lässt 10 Stunden rühren. Zur Aufarbeitung gießt man in 20 ml  $\text{H}_2\text{O}/\text{EE}$  (1:1), extrahiert noch zweimal mit 5 ml EE, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (1:3) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 105 mg (63%) Diol **272**.



$R_f = 0.26$  (PE/EE = 1:5).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -57.4^\circ$  ( $c = 0.48$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>[107]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = -57.8^\circ$  ( $c = 0.45$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.868$  (d, 8- $\text{H}_3$ ), 2.054-2.133 (m, 2-H), 2.068 (br. s, 2 x OH), 3.675-3.711 (m, 1- $\text{H}_2$ ), 4.960 (d, 3-H), 7.267-7.377 (m, arom. H) ppm.

$J_{2,8} = 7.1$  Hz,  $J_{2,3} = 3.9$  Hz

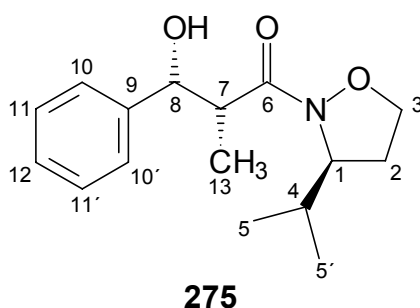
75.4-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.47$  (C-8), 41.18 (C-2), 66.12 (C-1), 76.42 (C-3), 126.38, 127.37, 128.21, 142.85 (arom. C) ppm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$      $M_r = 166.21$

## 6.5.2 Versuche zu Kapitel 4.2

### 6.5.2.1 Darstellung von *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**275**)

Es werden 100 mg (1 mmol; 1 Äq.) Diisopropylamin in abs. THF vorgelegt und bei -78°C mit 1 Äq. *n*-BuLi (Lösung in Hexan) versetzt. Dann erfolgt die Zugabe von 171 mg (1 mmol) *N*-Propionyl-3*S*-(1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**196**) und 10 Minuten später von 1 Äq. ClTi(*O*-*i*-Pr)<sub>3</sub> (Lösung in Hexan). Nach 1 Stunde tropft man 116 mg (1.1 mmol; 1.1 Äq.) Benzaldehyd zu und rührt dann noch 1 Stunde bei -78°C. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 2 ml ges. (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. sowie 2 ml Et<sub>2</sub>O und rührt 1 Stunde stark. Nach Phasentrennung extrahiert man dreimal mit je 2 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl.-Lsg. und trocknet anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Die Aufreinigung des beim Entfernen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstands durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (3:1) als Laufmittel ergibt 110 mg (40%) *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**275**) sowie 49 mg (18%) *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**274**) als farblose Feststoffe. Durch Kristallisation aus PE/E erhält man zur Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle von **274** (SSS).



Schmp.: 75°C.

R<sub>f</sub> = 0.53 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -130.4^\circ$  (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1625$  (C=O), 3338 (O-H) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.887 (d, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 0.920 (d, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.162 (d, 13- $\text{H}_3$ ), 1.948 (dq, 4-H) 1.993-2.118 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.133-2.267 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 3.159 (dq, 7-H) , 3.364 (ps. q, 1-H), 3.980-4.068 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 4.091 (br. s, OH), 4.123-4.223 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 5.043 (d, 8-H), 7.197-7.390 (m, arom. H) ppm.

$J_{1,4}$  = 6.8 Hz,  $J_{4,5}$  = 6.8 Hz,  $J_{7,8}$  = 3.8 Hz,  $J_{7,13}$  = 7.1 Hz.

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.55 (C-13), 17.65 (C-5 od. C-5'), 19.10 (C-5 od. C-5'), 30.36 (C-2), 31.75 (C-4), 42.69 (C-7), 60.50 (C-1), 70.06 (C-3), 73.28 (C-8), 126.19 (C-10 und C-10'), 127.17 (C-12), 128.15 (C-11 und C-11'), 142.08 (C-9), 177.25 (C-6) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

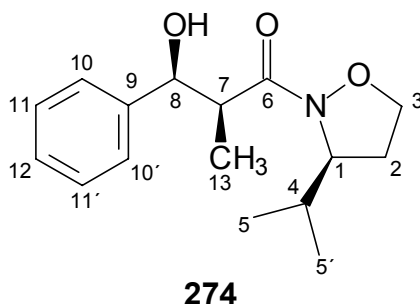
$M_r$  = 277.36

EA: ber.: C 69.29 H 8.36 N 5.05

gef.: C 69.14 H 8.27 N 4.93

### 6.5.2.2 *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-methyl-ethyl)isoxazolidin (274)

Die Darstellung erfolgt wie voran beschrieben. Die Ausbeute beträgt 49 mg (18%).



Schmp.: 58°C.

$R_f$  = 0.41 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -122.7^\circ$  ( $c$  = 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}$  = 1635 (C=O), 3334 (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Daten der Röntgenstrukturanalyse siehe Kapitel 7.3



300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.869 (d, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 0.892 (d, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 0.996 (d, 13- $\text{H}_3$ ), 1.927 (dq, 4-H) 2.005-2.194 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.216-2.384 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 3.143-3.334 (m, 7-H), 3.651 (ps. q, 1-H), 4.039-4.198 (m, 3- $\text{H}_2$ ), 4.185 (br. s, OH), 5.099 (d, 8-H), 7.228 (ps. t, 12-H), 7.317 (ps. t, 11/11'-H), 7.386 (ps. d, 10/10'-H) ppm.

$J_{1,4}$  = 6.8 Hz,  $J_{4,5}$  = 6.8 Hz,  $J_{7,8}$  = 2.3 Hz,  $J_{7,13}$  = 7.0 Hz.

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.64 (C-13), 17.64 (C-5 od. C-5'), 19.05 (C-5 od. C-5'), 30.64 (C-2), 31.84 (C-4), 42.12 (C-7), 60.69 (C-1), 70.36 (C-3), 73.90 (C-8), 126.12 (C-10 und C-10'), 127.10 (C-12), 128.05 (C-11 und C-11'), 141.75 (C-9), 176.83 (C-6) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

$M_r$  = 277.36

EA: ber.: C 69.29 H 8.36 N 5.05

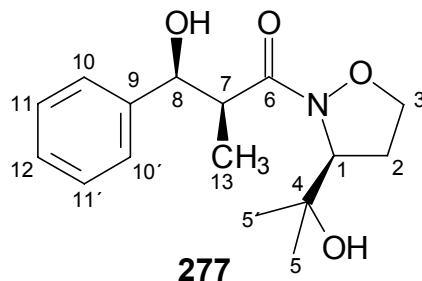
gef.: C 69.02 H 8.32 N 5.12

### 6.5.3 Versuche zu Kapitel 4.3

#### 6.5.3.1 Darstellung von *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (277)

Man legt 223 mg (2.2 mmol; 1.1 Äq.) Diisopropylamin in 2 ml abs. THF vor, versetzt bei 0°C mit 2 mmol (1 Äq.) *n*-BuLi (Lösung in Hexan), kühlt auf -78°C, tropft 187 mg (1 mmol) *N*-Propionyl-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoxazolidin (**174**) zu und rührt 1.5 Stunden vor der Zugabe von 106 mg (1 mmol; 1 Äq.) Benzaldehyd. Nach 4.5 Stunden beendet man die Reaktion mit 1.5 ml MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1), entfernt das Trockeneisbad und fügt 1 ml pH-7-Puffer hinzu. Die Hauptmenge THF und MeOH werden am Rotationsverdampfer entfernt, der wässrige Rückstand dreimal mit je 2 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 2 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel und erhält 92 mg (31%) *N*-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-

3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**277**) sowie 63 mg (21%) *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3S-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**278**) als farblose zähe Öle.



$R_f = 0.32$  (EE).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -75.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1633$  (C=O), 3416 (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.035$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 1.067 (d, 13- $\text{H}_3$ ), 1.158 (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ), 2.131-2.231 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 2.339-2.442 (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ), 3.319 (dq, 7-H), 3.599-3.684 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 3.740 (br. s, OH), 4.124-4.185 (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ), 4.186-4.255 (m, 1-H), 5.073 (d, 8-H), 7.217-7.277 (m, 12-H), 7.297-7.349 (m, 10/10'-H), 7.358-7.425 (m, 11/11'-H) ppm.

$J_{7,8} = 4.2$  Hz,  $J_{7,13} = 7.0$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.56$  (C-13), 23.99 (C-5 od. C-5'), 27.27 (C-5 od. C-5'), 31.44 (C-2), 43.12 (C-7), 66.20 (C-1), 70.62 (C-3), 72.65 (C-4), 74.48 (C-8), 126.63 (C-11 und C-11'), 127.73 (C-12), 128.70 (C-10 und C-10'), 142.08 (C-9), 177.89 (C-6) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

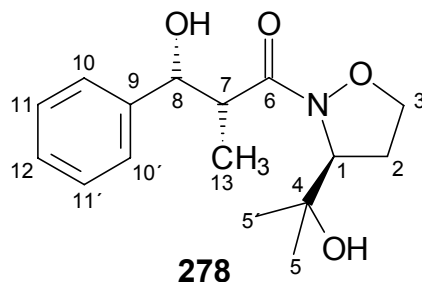
$M_r = 293.36$

EA: ber.: C 65.51 H 7.90 N 4.77

gef.: C 65.48 H 7.97 N 4.67

### 6.5.3.2 *N*-(2*R*,3*R*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3*S*-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)isoxazolidin (**278**)

Die Darstellung erfolgt wie voran beschrieben, die Ausbeute beträgt: 63 mg (21%).



$R_f = 0.39$  (EE).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = -57.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 1633$  (C=O),  $3406$  (O-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.099$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ),  $1.185$  (s, 5- $\text{H}_3$  od. 5'- $\text{H}_3$ ),  $1.234$  (d, 13- $\text{H}_3$ ),  $2.011$ - $2.134$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $2.177$ - $2.296$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $3.058$ - $3.149$  (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ),  $3.235$  (dq, 7-H),  $3.689$  (br. s, 4-OH),  $3.953$ - $4.020$  (m, 3- $\text{H}_\alpha$  od. 3- $\text{H}_\beta$ ),  $4.120$ - $4.165$  (m, 1-H),  $4.211$  (br. s, 8-OH),  $4.980$  (d, 8-H),  $7.213$ - $7.269$  (m, 12-H),  $7.293$ - $7.408$  (m, 10/10'-H, 11/11'-H) ppm.

$J_{7,8} = 5.0$  Hz,  $J_{7,13} = 7.0$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.53$  (C-13),  $23.97$  (C-5 od. C-5'),  $27.27$  (C-5 od. C-5'),  $31.21$  (C-2),  $43.78$  (C-7),  $66.20$  (C-1),  $70.06$  (C-3),  $72.67$  (C-4),  $73.94$  (C-8),  $126.59$  (C-10 und C-10'),  $127.72$  (C-12),  $128.55$  (C-11 und C-11'),  $142.55$  (C-9),  $178.04$  (C-6) ppm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

$M_r = 293.36$

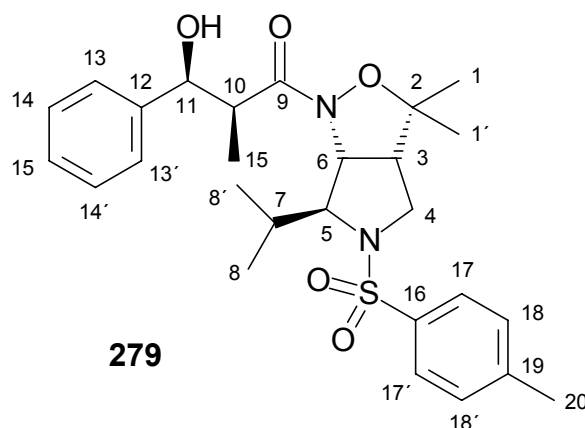
EA: ber.: C 65.51 H 7.90 N 4.77

gef.: C 65.55 H 8.14 N 4.37

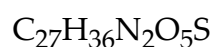
### 6.5.4 Versuche zu Kapitel 4.4

#### 6.5.4.1 Darstellung von 2-(2S,3S-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-8-isopropyl-4,4-dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (279)

Unter Argon wird eine Lösung von 395 mg (1 mmol) 2-Propionyl-8-isopropyl-4,4-dimethyl-7-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan (**149**) in 2 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 450 mg (1.5 mmol; 1.5 Äq.) Dicyclopentylboryltrifluormethansulfonat (**273**) sowie 172 mg (1.7 mmol; 1.7 Äq.)  $\text{NEt}_3$  versetzt und 2 Stunden zur Enolisierung gerührt. Anschließend fügt man 106 mg (1 mmol; 1 Äq.) Benzaldehyd hinzu, rührt noch 1 Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  und danach 1 Stunde bei  $0^\circ\text{C}$ . Zur Aufarbeitung wird mit 1 ml pH 7-Phosphatpuffer, 2 ml MeOH sowie 2 ml MeOH /  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2:1) versetzt und 1 Stunde gerührt, bevor am Rotationsverdampfer die flüchtigen Anteile entfernt werden. Den Rückstand extrahiert man dreimal mit je 5 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten org. Phasen werden nacheinander mit je 5 ml 5% iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie mit PE/E (2:3) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 400 mg (80%) **279** als farblosen Feststoff.



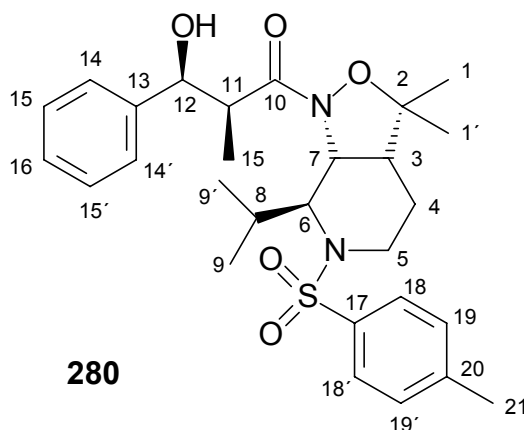
Die physikalischen Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen.<sup>[10]</sup>



$$M_r = 500.65$$

#### 6.5.4.2 Darstellung von 2-(2*S*,3*S*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-9-isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]-nonan (**280**)

Unter Argon wird eine Lösung von 409 mg (1 mmol) 9-Isopropyl-4,4-dimethyl-8-(toluol-4-sulfonyl)-3-oxa-2,8-diazabicyclo[3.4.0]nonan (**203**) in 2 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -78°C mit 450 mg (1.5 mmol; 1.5 Äq.) Dicyclopentylboryltrifluormethansulfonat (**273**) sowie 172 mg (1.7 mmol; 1.7 Äq.) NEt<sub>3</sub> versetzt und 2 Stunden zur Enolisierung gerührt. Anschließend fügt man 106 mg (1 mmol; 1 Äq.) Benzaldehyd hinzu, rührt noch 1 Stunde bei -78°C und danach 1 Stunde bei 0°C. Zur Aufarbeitung wird mit 1 ml pH 7-Phosphatpuffer, 2 ml MeOH sowie 2 ml MeOH /H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2:1) versetzt und 1 Stunde gerührt, bevor am Rotationsverdampfer die flüchtigen Anteile entfernt werden. Den Rückstand extrahiert man dreimal mit je 5 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten org. Phasen werden nacheinander mit je 5 ml 5% iger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie mit PE/E (2:3) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 437 mg (85%) **280** als farblosen Feststoff.



Schmp.: 163°C.

R<sub>f</sub> = 0.45 (PE/EE = 1:1).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = +157.3^\circ$  (c = 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR(CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 1638$  (C=O), 3327 (O-H) cm<sup>-1</sup>.

300-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.960 (d, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 1.083 (d, 9- $\text{H}_3$  od. 9'- $\text{H}_3$ ), 1.152 (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.169 (s, 1- $\text{H}_3$  od. 1'- $\text{H}_3$ ), 1.244 (d, 15- $\text{H}_3$ ), 1.305-1.507 (m, 4- $\text{H}_2$ ) 1.792-1.904 (m, 8-H) 2.206-2.313 (m, 3-H), 2.363 (s, 21- $\text{H}_3$ ), 2.836-2.963 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 3.074 (dq, 11-H), 3.538-3.652 (m, 5- $\text{H}_\alpha$  od. 5- $\text{H}_\beta$ ), 4.078 (br. s, OH), 4.274 (d, 6-H), 4.345 (d, 7-H), 5.121 (d, 12-H), 7.206 (d, 19/19'-H), 7.223-7.377 (m, 14/14'/15/15'/16-H), 7.701 (d, 18/18'-H) ppm.

$J_{3,7} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{6,8} = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{8,9} = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{11,12} = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{11,15} = 6.5 \text{ Hz}$ .

75.4 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.14 (C-15), 20.11 (C-1 od. C-1'), 20.25 (C-1 od. C-1'), 21.04 (C-9 od. C-9'), 21.61 (C-21), 22.17 (C-4), 24.30 (C-9 od. C-9'), 30.34 (C-8), 38.51 (C-5), 43.30 (C-3), 43.42 (C-11), 57.42 (C-7), 58.98 (C-6), 72.41 (C-12), 84.84 (C-2), 126.16 (C-14 und C-14'), 127.16 (C-16), 127.44 (C-18 und C-18'), 128.22 (C-15 und C-15'), 129.51 (C-19 und C-19'), 138.58 (C-20), 141.80 (C-13), 142.89 (C-17), 180.72 (C-10) ppm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

$M_r = 514.68$

EA: ber.: C 65.34 H 7.44 N 5.44

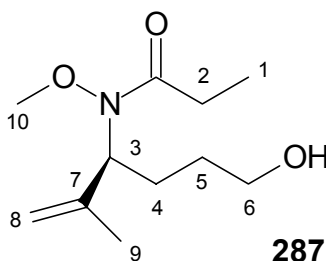
gef.: C 65.07 H 7.45 N 5.39

### 6.5.5 Versuche zu Kapitel 4.5

#### 6.5.5.1 Darstellung von *N*-[1*S*-(1-Methyliden-ethyl)-4-hydroxy-butyl]-*O*-methylpropanhydroxamsäure (287)

Man löst 215 mg (1 mmol) *N*-Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (225) in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und kühlt auf  $-78^\circ\text{C}$ . Dann werden 411 mg (1.5 mmol; 1.5 Äq.) Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat und 15 Minuten später 172 mg (1.7 mmol; 1.7 Äq.)  $\text{NEt}_3$  zugetropft. Nach 15 Minuten tauscht man das Trockeneisbad gegen ein Eisbad, belässt 15 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$ , kühlt anschließend wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  und fügt dann 116 mg (1.1 mmol; 1.1 Äq.) Benzaldehyd hinzu. Der Ansatz rührt 1 Stunde bei

-78°C und 1 Stunde bei 0°C bevor man mit 1 ml MeOH/30%-iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2:1) und 1 ml pH-7-Puffer die Reaktion beendet. Nach 1 Stunde trennt man die Phasen, extrahiert noch dreimal mit je 5 ml Et<sub>2</sub>O und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 16 mg (13%) 3-(1-Methyliden-ethyl)-1,2-oxazinan (**286**) sowie 65 mg (33%) *N*-[1S-(1-Methyliden-ethyl)-4-hydroxy-butyl]-*O*-methyl-propanhydroxamsäure (**287**).



$R_f = 0.35$  (EE).

Drehwert  $[\alpha]_D^{25} = 8.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

500-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.127$  (t, 1-H<sub>3</sub>), 1.588-1.788 (m, 4-H<sub>2</sub>, 5-H<sub>2</sub>), 1.730-1.740 (m, 9-H<sub>3</sub>), 2.435 (q, 2-H<sub>2</sub>) 3.187 (s, 10-H<sub>3</sub>), 3.815-3.901 (m, 6-H<sub>2</sub>), 4.073-4.125 (m, 3-H), 4.849-4.888 u. 4.950-4.987 (2m, 8-H<sub>2</sub>) ppm.

$J_{1,2} = 7.5$  Hz.

125.7-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.87$  (C-1), 17.68 (C-9), 24.33 (C-5), 25.39 (C-2), 31.22 (C-4), 33.16 (C-10), 73.81 (C-6), 75.41 (C-3), 111.30 (C-8), 147.23 (C-7), 175.80 (C=O) ppm.

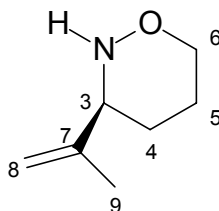
$[M + Na]^+ = 238.0$

HRMS:                      ber.: 215.1521              gef.: 215.1507

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>               $M_r = 215.29$

**6.5.5.2 3-(1-Methyliden-ethyl)-1,2-oxazinan (286)**

Die Darstellung erfolgt wie unter 6.5.5.1 *N*-[1*S*-(1-Methyliden-ethyl)-4-hydroxy-butyl]-*O*-methyl-propanhydroxamsäure (287) beschrieben. Als Ausbeute erhält man dabei: 16 mg (13%) 3-(1-Methyliden-ethyl)-1,2-oxazinan (286).

**286**

$R_f = 0.27$  (EE).

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.584\text{--}1.726$  (m, 4- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 1.726-1.744 (m, 9- $\text{H}_3$ ), 3.623-3.721 (m, 6- $\text{H}_2$ ), 4.071-4.122 (m, 3- $\text{H}$ ), 4.823-4.874 u. 4.946-4.984 (m, 8- $\text{H}_2$ ) ppm.

125.7-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.28$  (C-9), 29.36 (C-5), 32.43 (C-4), 63.21 (C-6), 76.02 (C-3), 111.21 (C-8), 147.90 (C-7) ppm.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$

$M_r = 127.18$

**6.5.5.3 Darstellung von *N*-(2,3-*syn*-3-Hydroxy-3-phenyl-2-methyl-propionyl)-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinanen (285/297)**

Mit LDA:

Es werden 111 mg Diisopropylamin (1.1 mmol; 1.1 Äq.) in 2 ml abs. THF vorgelegt und bei 0°C mit 495 mg (1 mmol; 1 Äq.) *n*-BuLi-Lsg. in Hexan (Titer 2.021 mmol·g $^{-1}$ ) versetzt. Nach Abkühlung auf -78°C erfolgt die Zugabe von 215 mg (1 mmol) *N*-Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (225), nach 30 Minuten gefolgt von 106 mg (1 mmol; 1 Äq.) Benzaldehyd in 1 ml abs. THF. Man rührt 2 Stunden bei

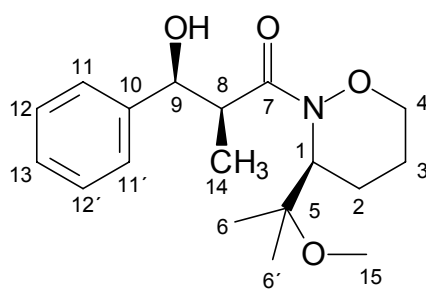
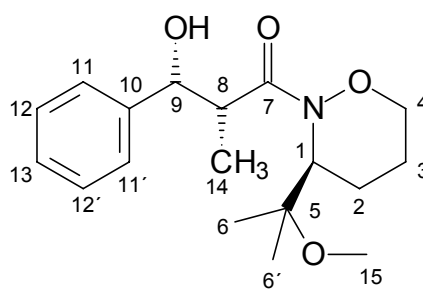


dieser Temperatur und beendet dann die Reaktion durch Zugabe von 50  $\mu\text{l}$  MeOH sowie 3 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. Anschließend wird dreimal mit je 5 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 146 mg (41%) eines durch Flash-Chromatographie nicht trennbaren 1:1-Gemisches von **285** und dessen *syn*-Diastereomer **297** als farbloses zähes Öl.

*Mit Transmetallierung:*

Es werden 111 mg Diisopropylamin (1.1 mmol; 1.1 Äq.) in 2 ml abs. THF vorgelegt und bei  $0^\circ\text{C}$  mit 550 mg (1 mmol; 1 Äq.) *n*-BuLi-Lsg. in Hexan (Titer  $1.814 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ ) versetzt. Nach Abkühlung auf  $-78^\circ\text{C}$  erfolgt die Zugabe von 215 mg (1 mmol) *N*-Propionyl-3-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-1,2-oxazinan (**225**), nach 30 Minuten gefolgt von 1.3 g (1 mmol; 1 Äq.) 1 M  $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{Pr})_3$ -Lsg in Hexan. 1 Stunde danach fügt man 106 mg (1 mmol; 1 Äq.) Benzaldehyd in 0.5 ml abs. THF hinzu, rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur und beendet dann die Reaktion durch Zugabe von 15 ml ges.  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lsg. Anschließend rührt man die Mischung 1.5 Stunden stark, extrahiert dreimal mit je 5 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ , wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. NaCl-Lsg. und trocknet nach Phasentrennung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 170 mg (53%) eines durch Flash-Chromatographie nicht trennbaren 1:1-Gemisches von **285** und dessen *syn*-Diastereomer **297** als farbloses zähes Öl.

**285****297**

$R_f = 0.33$  (PE/EE = 1:1).

500-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.084$  u.  $1.090$  (2 d, 14- $\text{H}_3$ ),  $1.222$  u.  $1.248$  (2 s, 6- $\text{H}_3$  od. 6'- $\text{H}_3$ ),  $1.303$  u.  $1.313$  (2 s, 6- $\text{H}_3$  od. 6'- $\text{H}_3$ ),  $1.451$ - $1.557$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $1.660$ - $1.751$  (m, 2- $\text{H}_\alpha$  od. 2- $\text{H}_\beta$ ),  $1.752$ - $1.877$  (m, 3- $\text{H}_2$ ),  $2.683$ - $2.732$  (m, 1-H),  $3.078$ - $3.181$  (m, 8-H),  $3.200$  u.  $3.202$  (2 s, 15- $\text{H}_3$ ),  $3.756$ - $3.835$  (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ),  $3.857$ - $3.955$  (m, 4- $\text{H}_\alpha$  od. 4- $\text{H}_\beta$ ),  $4.207$  u.  $4.246$  (2 br. s, OH),  $5.055$  u.  $5.061$  (2 d, 9-H),  $7.226$ - $7.269$  (m, 13-H),  $7.305$ - $7.388$  (m, 11/11'-H, 12/12'-H) ppm.

$J_{8,9} = 2.6$  Hz,  $J_{8,14} = 7.1$  Hz.

125.7 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.60$  (C-14),  $19.06$  (C-6 od. C-6'),  $25.15$  (C-6 od. C-6'),  $25.77$  (C-2),  $25.84$  (C-3),  $33.17$  (C-15),  $41.77$  (C-8),  $58.57$  (C-5),  $64.09$  (C-1),  $73.77$  (C-9),  $74.16$  (C-4),  $126.42$  (C-11 und C-11'),  $127.56$  (C-13),  $128.50$  (C-12 und C-12'),  $142.17$  (C-10),  $178.34$  (C-7) ppm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

$M_r = 321.41$

EA: ber.: C 67.26 H 8.47 N 4.36

gef.: C 66.76 H 8.59 N 4.50

## 7 Röntgenstrukturdaten

### 7.1 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 153

Identification code	ld684 (TH131)
Summenformel	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>
Molgewicht	293.31
Temperatur	299(2) K
Wellenlänge	0.70932 Å
Gittertyp, Raumgruppe	orthorhombisch, P212121
Gitterkonstanten	a = 7.1900(10) Å    α = 90° b = 10.962(2) Å    β = 90° c = 19.251(3) Å    γ = 90°
Zellvolumen	1517.3(4) Å <sup>3</sup>
Dichte	1.284 g/cm <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.097 mm <sup>-1</sup>
F(000)	624
Kristallgröße	0.44 x 0.18 x 0.12 mm <sup>3</sup>
Messbereich	3.53° ≤ 2θ ≤ 24.66° -6 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	9158 / 2588 [R(int) = 0.0704]
Completeness to theta = 24.66	99.5 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2588 / 0 / 195
Goodness-of-fit on F2	1.034
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0643, wR2 = 0.1008
R indices (all data)	R1 = 0.1172, wR2 = 0.1204
Absolute structure parameter	-1(2)
Extinction coefficient	0.029(3)
Largest diff. peak and hole	0.117 and -0.107 e. Å <sup>-3</sup>

#### 7.1.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
C(1)	1394(5)	2844(3)	4593(2)	66(1)
C(2)	-32(6)	3063(3)	4046(2)	65(1)
C(3)	-201(5)	1836(3)	3680(2)	56(1)
C(4)	-462(8)	1910(4)	2896(2)	81(1)
C(5)	-2140(7)	2684(4)	2737(3)	108(2)
C(6)	1255(8)	2379(4)	2535(2)	108(2)
C(7)	1669(6)	18(4)	4005(2)	53(1)
C(8)	3276(5)	-412(3)	4433(2)	50(1)
C(9)	4894(6)	-695(4)	4091(2)	67(1)
C(10)	6360(6)	-1206(4)	4436(3)	76(1)
C(11)	6213(6)	-1455(4)	5133(3)	74(1)
C(12)	4608(6)	-1177(3)	5479(2)	67(1)
C(13)	3132(5)	-656(3)	5134(2)	50(1)
C(14)	1401(6)	-334(3)	5501(2)	58(1)
C(15)	-196(7)	-298(5)	6564(2)	112(2)
N(1)	1527(4)	1224(3)	3884(1)	52(1)
O(1)	2670(3)	2009(2)	4277(1)	65(1)
O(2)	-911(7)	710(3)	2648(2)	137(2)
O(3)	632(4)	-692(2)	3707(1)	72(1)
O(4)	101(4)	165(3)	5234(1)	75(1)
O(5)	1428(4)	-613(3)	6167(1)	87(1)

## 7.1.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

### Bindungslängen [Å]

C(4)-C(5)	1.506(6)	C(9)-C(10)	1.366(5)
C(4)-C(6)	1.508(6)	C(9)-H(9A)	0.9300
C(10)-C(11)	1.375(6)	C(15)-O(5)	1.438(5)
C(10)-H(10A)	0.9300	C(15)-H(15C)	0.9600
C(11)-C(12)	1.367(6)	C(15)-H(15B)	0.9600
C(11)-H(11A)	0.9300	C(15)-H(15A)	0.9600
C(12)-C(13)	1.377(5)	N(1)-O(1)	1.411(3)
C(12)-H(12A)	0.9300	O(2)-H(2O)	0.87(7)
C(13)-C(14)	1.475(5)	N(1)-H(2O)	2.50(7)
C(14)-O(4)	1.198(4)	O(3)-H(2O)	1.98(7)
C(14)-O(5)	1.320(4)		

### Bindungswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(2)	104.1(3)	O(2)-C(4)-C(5)	105.6(4)
O(1)-C(1)-H(1B)	110.9	O(2)-C(4)-C(6)	110.0(4)
C(2)-C(1)-H(1B)	110.9	C(5)-C(4)-C(6)	111.7(4)
O(1)-C(1)-H(1A)	110.9	O(2)-C(4)-C(3)	108.0(4)
C(2)-C(1)-H(1A)	110.9	C(5)-C(4)-C(3)	109.3(4)
H(1B)-C(1)-H(1A)	109.0	C(6)-C(4)-C(3)	112.0(4)
C(1)-C(2)-C(3)	103.9(3)	C(4)-C(5)-H(5C)	109.5
C(1)-C(2)-H(2B)	111.0	C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
C(3)-C(2)-H(2B)	111.0	H(5C)-C(5)-H(5B)	109.5
C(1)-C(2)-H(2A)	111.0	C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(3)-C(2)-H(2A)	111.0	H(5C)-C(5)-H(5A)	109.5
H(2B)-C(2)-H(2A)	109.0	H(5B)-C(5)-H(5A)	109.5
N(1)-C(3)-C(4)	113.3(3)	C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
N(1)-C(3)-C(2)	102.2(3)	C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(3)-C(2)	115.0(3)	H(6C)-C(6)-H(6B)	109.5
N(1)-C(3)-H(3A)	108.7	C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(3)-H(3A)	108.7	H(6C)-C(6)-H(6A)	109.5
C(2)-C(3)-H(3A)	108.7	H(6B)-C(6)-H(6A)	109.5
O(3)-C(7)-N(1)	119.9(4)	C(12)-C(13)-C(14)	121.2(4)
O(3)-C(7)-C(8)	121.9(3)	C(8)-C(13)-C(14)	119.1(4)
N(1)-C(7)-C(8)	117.7(4)	O(4)-C(14)-O(5)	122.3(4)
C(9)-C(8)-C(13)	119.3(4)	O(4)-C(14)-C(13)	124.2(4)
C(9)-C(8)-C(7)	117.5(3)	O(5)-C(14)-C(13)	113.4(4)
C(13)-C(8)-C(7)	122.8(3)	O(5)-C(15)-H(15C)	109.5
C(10)-C(9)-C(8)	120.9(4)	O(5)-C(15)-H(15B)	109.5
C(10)-C(9)-H(9A)	119.6	H(15C)-C(15)-H(15B)	109.5
C(8)-C(9)-H(9A)	119.6	O(5)-C(15)-H(15A)	109.5
C(9)-C(10)-C(11)	119.8(4)	H(15C)-C(15)-H(15A)	109.5
C(9)-C(10)-H(10A)	120.1	H(15B)-C(15)-H(15A)	109.5
C(11)-C(10)-H(10A)	120.1	C(7)-N(1)-O(1)	117.6(3)
C(12)-C(11)-C(10)	119.8(4)	C(7)-N(1)-C(3)	124.1(3)
C(12)-C(11)-H(11A)	120.1	O(1)-N(1)-C(3)	111.0(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	120.1	N(1)-O(1)-C(1)	104.2(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.5(4)	C(4)-O(2)-H(2O)	102(4)
C(11)-C(12)-H(12A)	119.8	C(14)-O(5)-C(15)	116.7(3)
C(13)-C(12)-H(12A)	119.8	N(1)-H(2O)-O(2)	118(5)
C(12)-C(13)-C(8)	119.7(4)	O(3)-H(2O)-O(2)	153(6)

## 7.1.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	76(3)	50(2)	72(3)	-10(2)	-6(3)	-1(2)
C(2)	76(3)	56(2)	64(3)	-5(2)	1(2)	13(2)
C(3)	57(2)	50(2)	61(3)	-3(2)	-5(2)	4(2)
C(4)	121(4)	54(3)	68(3)	-8(2)	-28(3)	13(3)

C(5)	120(4)	98(4)	106(4)	15(3)	-54(3)	5(3)
C(6)	159(6)	108(4)	57(3)	8(3)	13(3)	41(4)
C(7)	63(3)	45(2)	52(2)	-4(2)	12(2)	1(2)
C(8)	48(2)	35(2)	67(3)	-4(2)	-3(2)	3(2)
C(9)	67(3)	58(2)	75(3)	0(2)	6(3)	10(3)
C(10)	61(3)	67(3)	100(4)	-14(3)	11(3)	10(3)
C(11)	57(3)	47(3)	119(4)	-4(3)	-22(3)	8(2)
C(12)	69(3)	48(2)	82(3)	5(2)	-16(3)	-6(2)
C(13)	50(2)	39(2)	60(3)	2(2)	-6(2)	-6(2)
C(14)	63(3)	48(2)	61(3)	3(2)	-5(2)	-11(2)
C(15)	96(4)	168(5)	72(3)	-1(3)	18(3)	-23(4)
N(1)	61(2)	43(2)	53(2)	-7(2)	-8(2)	-4(2)
O(1)	61(2)	50(2)	83(2)	-8(2)	-6(2)	0(1)
O(2)	225(5)	79(2)	108(3)	-33(2)	-96(3)	17(3)
O(3)	89(2)	50(2)	77(2)	-9(2)	-24(2)	-6(2)
O(4)	57(2)	93(2)	76(2)	13(2)	6(2)	10(2)
O(5)	77(2)	129(3)	55(2)	13(2)	5(2)	3(2)

### 7.1.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1B)	2014	3598	4720	80
H(1A)	835	2490	5005	80
H(2B)	371	3693	3726	79
H(2A)	-1210	3303	4251	79
H(3A)	-1254	1390	3879	67
H(5C)	-1914	3506	2886	130
H(5B)	-3202	2364	2978	130
H(5A)	-2372	2675	2246	130
H(6C)	1535	3185	2699	130
H(6B)	1041	2403	2043	130
H(6A)	2284	1847	2632	130
H(9A)	4994	-537	3617	80
H(10A)	7454	-1385	4199	91
H(11A)	7202	-1812	5369	89
H(12A)	4512	-1342	5952	80
H(15C)	-25	-545	7038	134
H(15B)	-1262	-708	6374	134
H(15A)	-387	568	6545	134
H(2O)	-130(100)	260(60)	2880(30)	190(30)

### 7.1.5 Torsionswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	35.3(4)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-179.1(3)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-18.7(4)	C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.0(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-141.9(4)	C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	172.8(3)
N(1)-C(3)-C(4)-O(2)	72.6(5)	C(9)-C(8)-C(13)-C(14)	179.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-O(2)	-170.4(4)	C(7)-C(8)-C(13)-C(14)	-8.1(5)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-173.1(3)	C(12)-C(13)-C(14)-O(4)	176.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-56.0(5)	C(8)-C(13)-C(14)-O(4)	-2.2(5)
N(1)-C(3)-C(4)-C(6)	-48.7(5)	C(12)-C(13)-C(14)-O(5)	-1.1(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	68.3(5)	C(8)-C(13)-C(14)-O(5)	179.8(3)
O(3)-C(7)-C(8)-C(9)	82.7(5)	O(3)-C(7)-N(1)-O(1)	175.7(3)
N(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-89.2(4)	C(8)-C(7)-N(1)-O(1)	-12.2(5)
O(3)-C(7)-C(8)-C(13)	-90.2(5)	O(3)-C(7)-N(1)-C(3)	28.4(5)
N(1)-C(7)-C(8)-C(13)	97.8(4)	C(8)-C(7)-N(1)-C(3)	-159.5(3)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.4(6)	C(4)-C(3)-N(1)-C(7)	-90.8(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-173.6(3)	C(2)-C(3)-N(1)-C(7)	144.9(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.7(6)	C(4)-C(3)-N(1)-O(1)	120.1(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.7(6)	C(2)-C(3)-N(1)-O(1)	-4.3(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.4(6)	C(7)-N(1)-O(1)-C(1)	-124.8(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	0.0(5)	C(3)-N(1)-O(1)-C(1)	26.6(3)

C(2)-C(1)-O(1)-N(1)	-37.9(3)	C(13)-C(14)-O(5)-C(15)	178.5(3)
O(4)-C(14)-O(5)-C(15)	0.5(6)		

## 7.2 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 264

Identification code	LD685 (TH147-3)
Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>
Molgewicht	307.38
Temperatur	299(2) K
Wellenlänge	0.70932 Å
Gittertyp, Raumgruppe	monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 11.574(4) Å    α = 90° b = 6.2503(5) Å    β = 100.54(2)° c = 12.146(4) Å    γ = 90°
Zellvolumen	863.8(4) Å <sup>3</sup>
Dichte	1.182 g/cm <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.084 mm <sup>-1</sup>
F(000)	332
Kristallgröße	0.80 x 0.26 x 0.10 mm <sup>3</sup>
Messbereich	3.57° ≤ Θ ≤ 30.30° -16 ≤ h ≤ 16, -4 ≤ k ≤ 8, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	7344 / 2886 [R(int) = 0.0559]
Completeness to theta = 30.30	87.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4735 / 13 / 593
Goodness-of-fit on F2	1.018
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0549, wR2 = 0.1403
R indices (all data)	R1 = 0.1168, wR2 = 0.1709
Absolute structure parameter	-0.4(17)
Extinction coefficient	0.036(8)
Largest diff. peak and hole	0.129 and -0.139 e. Å <sup>-3</sup>

### 7.2.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
C(1)	-3995(3)	-2212(6)	-9942(3)	72(1)
C(2)	-4094(3)	-2622(6)	-11169(3)	77(1)
C(3)	-3229(2)	-1031(6)	-11556(3)	62(1)
C(4)	-3749(3)	331(7)	-12561(3)	73(1)
C(5)	-2891(3)	2088(8)	-12755(3)	97(1)
C(6)	-4068(4)	-1098(9)	-13572(3)	112(2)
C(7)	-5504(4)	2529(8)	-13062(4)	111(2)
C(8)	-1680(2)	518(5)	-10072(2)	53(1)
C(9)	-1400(2)	1092(5)	-8857(2)	52(1)
C(10)	-77(2)	894(6)	-8395(3)	67(1)
C(11)	-1882(2)	3354(5)	-8697(2)	52(1)
C(12)	-1721(2)	3969(6)	-7475(3)	60(1)
C(13)	-2274(3)	2831(8)	-6758(3)	96(1)
C(14)	-2172(5)	3371(13)	-5659(4)	129(2)
C(15)	-1550(6)	5020(15)	-5233(4)	135(2)
C(16)	-984(5)	6229(11)	-5903(6)	129(2)
C(17)	-1077(3)	5714(7)	-7046(4)	93(1)
N(1)	-2829(2)	246(5)	-10531(2)	55(1)
O(1)	-3629(1)	-22(4)	-9788(2)	58(1)
O(2)	-4764(2)	1312(5)	-12252(2)	86(1)
O(3)	-939(2)	435(4)	-10682(2)	71(1)
O(4)	-1475(2)	4911(4)	-9376(2)	69(1)

## 7.2.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

### Bindungslängen [Å]

C(1)-O(1)	1.435(4)	C(8)-C(9)	1.495(4)
C(1)-C(2)	1.495(4)	C(9)-C(10)	1.537(3)
C(1)-H(1B)	0.99	C(9)-C(11)	1.546(4)
C(1)-H(1A)	0.99	C(9)-H(9A)	1
C(2)-C(3)	1.544(4)	C(10)-H(10C)	0.98
C(2)-H(2B)	0.99	C(10)-H(10B)	0.98
C(2)-H(2A)	0.99	C(10)-H(10A)	0.98
C(3)-N(1)	1.480(4)	C(11)-O(4)	1.412(3)
C(3)-C(4)	1.519(5)	C(11)-C(12)	1.511(4)
C(3)-H(3A)	1	C(11)-H(11A)	1
C(4)-O(2)	1.434(4)	C(12)-C(13)	1.370(5)
C(4)-C(6)	1.509(5)	C(12)-C(17)	1.369(5)
C(4)-C(5)	1.528(6)	C(13)-C(14)	1.360(6)
C(5)-H(5C)	0.98	C(13)-H(13A)	0.95
C(5)-H(5B)	0.98	C(14)-C(15)	1.309(9)
C(5)-H(5A)	0.98	C(14)-H(14A)	0.95
C(6)-H(6C)	0.98	C(15)-C(16)	1.363(8)
C(6)-H(6B)	0.98	C(15)-H(15A)	0.95
C(6)-H(6A)	0.98	C(16)-C(17)	1.411(6)
C(7)-O(2)	1.404(4)	C(16)-H(16A)	0.95
C(7)-H(7C)	0.98	C(17)-H(17A)	0.95
C(7)-H(7B)	0.98	N(1)-O(1)	1.416(2)
C(7)-H(7A)	0.98	O(4)-H(4O)	0.87(3)
C(8)-O(3)	1.232(3)	O(3)-H(4O)#1	1.94(3)
C(8)-N(1)	1.356(3)		

### Bindungswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(2)	105.1(3)	C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
O(1)-C(1)-H(1B)	110.7	H(6C)-C(6)-H(6A)	109.5
C(2)-C(1)-H(1B)	110.7	H(6B)-C(6)-H(6A)	109.5
O(1)-C(1)-H(1A)	110.7	O(2)-C(7)-H(7C)	109.5
C(2)-C(1)-H(1A)	110.7	O(2)-C(7)-H(7B)	109.5
H(1B)-C(1)-H(1A)	108.8	H(7C)-C(7)-H(7B)	109.5
C(1)-C(2)-C(3)	104.9(3)	O(2)-C(7)-H(7A)	109.5
C(1)-C(2)-H(2B)	110.8	H(7C)-C(7)-H(7A)	109.5
C(3)-C(2)-H(2B)	110.8	H(7B)-C(7)-H(7A)	109.5
C(1)-C(2)-H(2A)	110.8	O(3)-C(8)-N(1)	119.0(3)
C(3)-C(2)-H(2A)	110.8	O(3)-C(8)-C(9)	123.7(2)
H(2B)-C(2)-H(2A)	108.8	N(1)-C(8)-C(9)	117.1(2)
N(1)-C(3)-C(4)	113.0(3)	C(8)-C(9)-C(10)	111.3(2)
N(1)-C(3)-C(2)	102.2(2)	C(8)-C(9)-C(11)	109.0(2)
C(4)-C(3)-C(2)	114.9(3)	C(10)-C(9)-C(11)	112.7(3)
N(1)-C(3)-H(3A)	108.8	C(8)-C(9)-H(9A)	107.9
C(4)-C(3)-H(3A)	108.8	C(10)-C(9)-H(9A)	107.9
C(2)-C(3)-H(3A)	108.8	C(11)-C(9)-H(9A)	107.9
O(2)-C(4)-C(6)	112.1(3)	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
O(2)-C(4)-C(3)	104.6(2)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(6)-C(4)-C(3)	108.9(4)	H(10C)-C(10)-H(10B)	109.5
O(2)-C(4)-C(5)	108.7(4)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(6)-C(4)-C(5)	111.6(3)	H(10C)-C(10)-H(10A)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	110.7(3)	H(10B)-C(10)-H(10A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5C)	109.5	O(4)-C(11)-C(12)	113.9(3)
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5	O(4)-C(11)-C(9)	112.9(2)
H(5C)-C(5)-H(5B)	109.5	C(12)-C(11)-C(9)	112.0(2)
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5	O(4)-C(11)-H(11A)	105.7
H(5C)-C(5)-H(5A)	109.5	C(12)-C(11)-H(11A)	105.7
H(5B)-C(5)-H(5A)	109.5	C(9)-C(11)-H(11A)	105.7
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5	C(13)-C(12)-C(17)	117.2(4)
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5	C(13)-C(12)-C(11)	120.3(3)
H(6C)-C(6)-H(6B)	109.5	C(17)-C(12)-C(11)	122.5(3)

C(14)-C(13)-C(12)	121.9(5)	C(17)-C(16)-H(16A)	119.9
C(14)-C(13)-H(13A)	119.1	C(12)-C(17)-C(16)	119.7(4)
C(12)-C(13)-H(13A)	119.1	C(12)-C(17)-H(17A)	120.2
C(15)-C(14)-C(13)	121.8(6)	C(16)-C(17)-H(17A)	120.2
C(15)-C(14)-H(14A)	119.1	C(8)-N(1)-O(1)	117.3(2)
C(13)-C(14)-H(14A)	119.1	C(8)-N(1)-C(3)	123.1(2)
C(14)-C(15)-C(16)	119.4(5)	O(1)-N(1)-C(3)	109.4(2)
C(14)-C(15)-H(15A)	120.3	N(1)-O(1)-C(1)	104.0(2)
C(16)-C(15)-H(15A)	120.3	C(7)-O(2)-C(4)	118.2(3)
C(15)-C(16)-C(17)	120.1(5)	C(11)-O(4)-H(4O)	114(3)
C(15)-C(16)-H(16A)	119.9	O(3)-H(4O)#1-O(4)#1	170(4)

### 7.2.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	59(2)	59(2)	99(3)	13(2)	17(2)	-7(2)
C(2)	71(2)	62(2)	99(3)	-8(2)	15(2)	-14(2)
C(3)	50(2)	69(2)	70(2)	-14(2)	18(2)	4(2)
C(4)	74(2)	87(3)	60(2)	-13(2)	17(2)	-7(2)
C(5)	106(3)	111(4)	80(3)	9(2)	32(2)	-8(3)
C(6)	123(3)	131(4)	81(3)	-30(3)	17(2)	1(3)
C(7)	108(3)	101(4)	110(3)	13(3)	-14(3)	15(3)
C(8)	38(1)	51(2)	75(2)	-1(2)	20(1)	2(2)
C(9)	33(1)	55(2)	68(2)	8(2)	13(1)	0(1)
C(10)	45(2)	63(2)	91(2)	11(2)	10(2)	9(2)
C(11)	36(1)	59(2)	63(2)	9(2)	14(1)	-1(1)
C(12)	45(2)	63(2)	71(2)	-1(2)	8(1)	0(2)
C(13)	100(3)	123(4)	71(3)	-9(2)	33(2)	-29(3)
C(14)	144(5)	180(6)	68(3)	-8(4)	32(3)	-6(5)
C(15)	127(4)	189(7)	81(3)	-42(4)	-4(3)	39(5)
C(16)	106(4)	129(5)	137(5)	-58(4)	-15(3)	0(3)
C(17)	86(3)	83(3)	108(3)	-14(3)	9(2)	-14(2)
N(1)	35(1)	65(2)	67(2)	1(2)	21(1)	-1(1)
O(1)	37(1)	65(2)	75(1)	0(1)	21(1)	-1(1)
O(2)	75(2)	107(2)	76(2)	8(2)	12(1)	22(2)
O(3)	46(1)	84(2)	89(1)	-6(1)	32(1)	2(1)
O(4)	48(1)	68(2)	96(2)	24(1)	28(1)	7(1)

### 7.2.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1B)	-4761	-2433	-9706	86
H(1A)	-3407	-3177	-9501	86
H(2B)	-4907	-2360	-11569	93
H(2A)	-3875	-4115	-11306	93
H(3A)	-2545	-1848	-11738	75
H(5C)	-3238	2939	-13410	116
H(5B)	-2157	1436	-12885	116
H(5A)	-2726	3015	-12094	116
H(6C)	-4396	-229	-14227	134
H(6B)	-4653	-2151	-13435	134
H(6A)	-3363	-1841	-13711	134
H(7C)	-6163	3084	-12743	133
H(7B)	-5806	1626	-13711	133
H(7A)	-5060	3726	-13298	133
H(9A)	-1819	58	-8440	62
H(10C)	81	1280	-7600	80
H(10B)	358	1859	-8808	80
H(10A)	176	-583	-8482	80
H(11A)	-2751	3263	-8966	63
H(13A)	-2741	1631	-7036	115
H(14A)	-2563	2528	-5189	155



H(15A)	-1494	5371	-4464	162
H(16A)	-525	7422	-5598	154
H(17A)	-696	6573	-7516	112
H(4O)	-710(30)	4950(70)	-9300(20)	82

### 7.2.5 Torsionswinkel [°]

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	26.7(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-178.4(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-5.5(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.7(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-128.3(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.3(9)
N(1)-C(3)-C(4)-O(2)	-63.1(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.5(9)
C(2)-C(3)-C(4)-O(2)	53.7(4)	C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	1.6(5)
N(1)-C(3)-C(4)-C(6)	177.0(3)	C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	178.5(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	-66.3(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	-1.2(7)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	53.9(4)	O(3)-C(8)-N(1)-O(1)	169.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	170.6(3)	C(9)-C(8)-N(1)-O(1)	-15.9(4)
O(3)-C(8)-C(9)-C(10)	-17.2(4)	O(3)-C(8)-N(1)-C(3)	27.7(5)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	168.3(3)	C(9)-C(8)-N(1)-C(3)	-157.4(3)
O(3)-C(8)-C(9)-C(11)	107.8(3)	C(4)-C(3)-N(1)-C(8)	-109.9(3)
N(1)-C(8)-C(9)-C(11)	-66.8(3)	C(2)-C(3)-N(1)-C(8)	126.1(3)
C(8)-C(9)-C(11)-O(4)	-54.7(3)	C(4)-C(3)-N(1)-O(1)	106.0(3)
C(10)-C(9)-C(11)-O(4)	69.4(3)	C(2)-C(3)-N(1)-O(1)	-18.1(3)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	175.2(2)	C(8)-N(1)-O(1)-C(1)	-110.8(3)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	-60.7(3)	C(3)-N(1)-O(1)-C(1)	35.7(3)
O(4)-C(11)-C(12)-C(13)	167.2(3)	C(2)-C(1)-O(1)-N(1)	-38.1(3)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-63.1(4)	C(6)-C(4)-O(2)-C(7)	-56.3(5)
O(4)-C(11)-C(12)-C(17)	-9.6(4)	C(3)-C(4)-O(2)-C(7)	-174.1(3)
C(9)-C(11)-C(12)-C(17)	120.0(3)	C(5)-C(4)-O(2)-C(7)	67.6(4)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.4(6)		

## 7.3 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 274

Identification code	ld830 (TH200-2)
Summenformel	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>
Molgewicht	295.37
Temperatur	299(2) K
Wellenlänge	1.54180 Å
Gittertyp, Raumgruppe	monoklin, C2
Gitterkonstanten	a = 30.935(2) Å    α = 90° b = 17.504(2) Å    β = 91.007(4)° c = 9.4629(4) Å    γ = 90°
Zellvolumen	5123.2(7) Å <sup>3</sup>
Dichte	1.149 g/cm <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.666 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1920
Kristallgröße	0.75 x 0.35 x 0.15 mm <sup>3</sup>
Messbereich	2.86° ≤ Θ ≤ 66.93° -36 ≤ h ≤ 36, -20 ≤ k ≤ 0, -11 ≤ l ≤ 4
Reflections collected / unique	7226 / 4735 [R(int) = 0.0515]
Completeness to theta = 66.93	100 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4735 / 13 / 593
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.018
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0549, wR2 = 0.1403
R indices (all data)	R1 = 0.1168, wR2 = 0.1709
Absolute structure parameter	0.1(3)
Extinction coefficient	0.00048(8)
Largest diff. peak and hole	0.251 and -0.182 e. Å <sup>-3</sup>

### 7.3.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
C(1)	3834(2)	10384(3)	-7213(5)	64(1)
C(2)	4107(2)	10867(4)	-7905(8)	99(2)
C(3)	4546(3)	10801(5)	-7778(11)	129(3)
C(4)	4716(3)	10238(6)	-6949(11)	120(3)
C(5)	4463(3)	9761(5)	-6251(9)	111(3)
C(6)	4028(3)	9822(4)	-6378(7)	88(2)
C(7)	3352(2)	10459(3)	-7341(5)	65(2)
C(8)	3160(2)	10260(3)	-8790(5)	63(1)
C(9)	3351(2)	9524(3)	-9343(5)	57(1)
C(10)	3287(3)	9895(5)	-12665(7)	112(3)
C(11)	3433(3)	9090(5)	-12830(8)	116(3)
C(12)	3671(2)	8895(4)	-11449(6)	77(2)
C(13)	4168(3)	8822(7)	-11580(11)	155(4)
C(14)	4284(4)	8212(8)	-12518(18)	244(9)
C(15)	4346(4)	8692(15)	-10190(16)	367(18)
C(16)	2670(2)	10171(4)	-8715(7)	80(2)
N(1)	3560(2)	9543(3)	-10556(4)	66(1)
O(1)	3509(2)	10196(2)	-11442(4)	87(1)
O(2)	3214(2)	11218(2)	-6962(4)	82(1)
O(3)	3334(1)	8920(2)	-8675(4)	72(1)
C(17)	3758(2)	6652(3)	-6772(5)	63(1)
C(18)	3940(2)	7373(4)	-6909(8)	98(2)
C(19)	4373(3)	7490(6)	-6823(11)	126(3)
C(20)	4646(3)	6876(8)	-6574(10)	124(3)
C(21)	4478(3)	6166(7)	-6449(9)	113(3)
C(22)	4039(2)	6045(4)	-6555(6)	83(2)
C(23)	3283(2)	6531(3)	-6909(5)	55(1)
C(24)	3121(2)	6641(3)	-8439(5)	55(1)
C(25)	3318(2)	6032(3)	-9360(5)	52(1)
C(26)	3227(2)	6791(4)	-12534(6)	89(2)
C(27)	3428(3)	6068(4)	-13016(6)	99(2)
C(28)	3623(2)	5700(3)	-11695(6)	68(2)
C(29)	4095(3)	5584(7)	-11747(11)	141(4)
C(30)	4229(3)	4996(6)	-12814(10)	128(3)
C(31)	4377(2)	5968(4)	-11009(6)	255(10)
C(32)	2633(2)	6594(4)	-8565(6)	76(2)
N(2)	3486(2)	6217(3)	-10581(4)	63(1)
O(4)	3406(1)	6955(2)	-11148(3)	73(1)
O(5)	3064(1)	7036(2)	-5990(3)	62(1)
O(6)	3337(1)	5350(2)	-8969(4)	68(1)
C(33)	1139(2)	8505(3)	-2435(6)	67(1)
C(34)	916(3)	7917(5)	-3129(8)	108(2)
C(35)	472(3)	7919(7)	-3201(11)	140(3)
C(36)	245(3)	8488(6)	-2616(14)	144(4)
C(37)	450(3)	9051(5)	-1883(15)	156(5)
C(38)	897(2)	9057(4)	-1789(10)	112(3)
C(39)	1621(2)	8529(3)	-2398(6)	69(2)
C(40)	1828(2)	8443(3)	-914(6)	63(1)
C(41)	1644(2)	7766(3)	-150(5)	58(1)
C(42)	1772(4)	8346(6)	3055(10)	138(3)
C(43)	1641(2)	7562(5)	3436(7)	100(2)
C(44)	1384(2)	7272(3)	2166(6)	76(2)
C(45)	894(2)	7208(4)	2429(7)	87(2)
C(46)	814(3)	6556(5)	3462(9)	127(3)
C(47)	639(3)	7099(6)	1107(9)	131(3)
C(48)	2315(2)	8357(4)	-969(9)	104(2)
N(3)	1476(1)	7863(2)	1107(4)	64(1)
O(7)	1541(2)	8561(2)	1818(4)	88(1)
O(8)	1778(2)	9213(2)	-3053(4)	80(1)

---

O(9)	1635(1)	7124(2)	-708(4)	70(1)
O(10)	2593(2)	11164(3)	-4933(5)	87(1)
O(11)	2421(2)	9653(3)	-4873(5)	104(2)
O(12)	2941(2)	8607(3)	-6160(5)	104(2)

### 7.3.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

#### Bindungslängen [Å]

C(1)-C(2)	1.370(8)	C(23)-O(5)	1.421(6)
C(1)-C(6)	1.392(8)	C(23)-C(24)	1.536(6)
C(1)-C(7)	1.498(8)	C(23)-H(23)	0.9800
C(2)-C(3)	1.365(11)	C(24)-C(25)	1.513(7)
C(2)-H(2)	0.9300	C(24)-C(32)	1.513(7)
C(3)-C(4)	1.360(12)	C(24)-H(24)	0.9800
C(3)-H(3)	0.9300	C(25)-O(6)	1.251(6)
C(4)-C(5)	1.328(12)	C(25)-N(2)	1.315(6)
C(4)-H(4)	0.9300	C(26)-O(4)	1.444(7)
C(5)-C(6)	1.353(11)	C(26)-C(27)	1.485(9)
C(5)-H(5)	0.9300	C(26)-H(26A)	0.9700
C(6)-H(6)	0.9300	C(26)-H(26B)	0.9700
C(7)-O(2)	1.442(6)	C(27)-C(28)	1.520(8)
C(7)-C(8)	1.526(8)	C(27)-H(27A)	0.9700
C(7)-H(7)	0.9800	C(27)-H(27B)	0.9700
C(8)-C(9)	1.516(7)	C(28)-N(2)	1.458(7)
C(8)-C(16)	1.524(8)	C(28)-C(29)	1.478(10)
C(8)-H(8)	0.9800	C(28)-H(28)	0.9800
C(9)-O(3)	1.233(6)	C(29)-C(31)	1.296(11)
C(9)-N(1)	1.327(6)	C(29)-C(30)	1.505(12)
C(10)-O(1)	1.436(8)	C(29)-H(29A)	0.9800
C(10)-C(11)	1.490(12)	C(30)-H(30A)	0.9600
C(10)-H(10A)	0.9700	C(30)-H(30B)	0.9600
C(10)-H(10B)	0.9700	C(30)-H(30C)	0.9600
C(11)-C(12)	1.528(10)	C(31)-H(31C)	0.9600
C(11)-H(11A)	0.9700	C(31)-H(31B)	0.9600
C(11)-H(11B)	0.9700	C(31)-H(31A)	0.9600
C(12)-N(1)	1.459(7)	C(32)-H(32A)	0.9600
C(12)-C(13)	1.551(11)	C(32)-H(32B)	0.9600
C(12)-H(12)	0.9800	C(32)-H(32C)	0.9600
C(13)-C(15)	1.434(16)	N(2)-O(4)	1.418(6)
C(13)-C(14)	1.438(15)	O(5)-H(5O)	0.852(11)
C(13)-H(13)	0.9800	C(33)-C(38)	1.373(9)
C(14)-H(14A)	0.9600	C(33)-C(34)	1.397(9)
C(14)-H(14B)	0.9600	C(33)-C(39)	1.491(8)
C(14)-H(14C)	0.9600	C(34)-C(35)	1.372(11)
C(15)-H(15A)	0.9600	C(34)-H(34)	0.9300
C(15)-H(15B)	0.9600	C(35)-C(36)	1.344(15)
C(15)-H(15C)	0.9600	C(35)-H(35)	0.9300
C(16)-H(16A)	0.9600	C(36)-C(37)	1.357(13)
C(16)-H(16B)	0.9600	C(36)-H(36)	0.9300
C(16)-H(16C)	0.9600	C(37)-C(38)	1.382(11)
N(1)-O(1)	1.425(6)	C(37)-H(37)	0.9300
O(2)-H(2O)	0.851(11)	C(38)-H(38)	0.9300
C(17)-C(22)	1.385(8)	C(39)-O(8)	1.438(6)
C(17)-C(18)	1.389(9)	C(39)-C(40)	1.541(8)
C(17)-C(23)	1.490(8)	C(39)-H(39)	0.9800
C(18)-C(19)	1.356(10)	C(40)-C(41)	1.505(7)
C(18)-H(18)	0.9300	C(40)-C(48)	1.518(9)
C(19)-C(20)	1.383(14)	C(40)-H(40)	0.9800
C(19)-H(19)	0.9300	C(41)-O(9)	1.243(6)
C(20)-C(21)	1.353(14)	C(41)-N(3)	1.317(6)
C(20)-H(20)	0.9300	C(42)-O(7)	1.413(10)
C(21)-C(22)	1.376(11)	C(42)-C(43)	1.478(12)
C(21)-H(21)	0.9300	C(42)-H(42A)	0.9700
C(22)-H(22)	0.9300	C(42)-H(42B)	0.9700

C(43)-C(44)	1.517(9)	C(47)-H(47B)	0.9600
C(43)-H(43A)	0.9700	C(47)-H(47C)	0.9600
C(43)-H(43B)	0.9700	C(48)-H(48A)	0.9600
C(44)-N(3)	1.470(7)	C(48)-H(48B)	0.9600
C(44)-C(45)	1.547(9)	C(48)-H(48C)	0.9600
C(44)-H(44)	0.9800	N(3)-O(7)	1.409(6)
C(45)-C(47)	1.479(10)	O(8)-H(8O)	0.849(11)
C(45)-C(46)	1.525(10)	O(10)-H(101)	0.89(2)
C(45)-H(45)	0.9800	O(10)-H(102)	0.864(13)
C(46)-H(46A)	0.9600	O(11)-H(111)	0.850(11)
C(46)-H(46B)	0.9600	O(11)-H(112)	0.845(12)
C(46)-H(46C)	0.9600	O(12)-H(121)	0.849(11)
C(47)-H(47A)	0.9600	O(12)-H(122)	0.857(11)

### Bindungswinkel [°]

C(2)-C(1)-C(6)	116.3(6)	C(11)-C(12)-H(12)	109.8
C(2)-C(1)-C(7)	121.9(6)	C(13)-C(12)-H(12)	109.9
C(6)-C(1)-C(7)	121.9(5)	C(15)-C(13)-C(14)	110.7(13)
C(3)-C(2)-C(1)	121.9(7)	C(15)-C(13)-C(12)	107.7(9)
C(3)-C(2)-H(2)	119.1	C(14)-C(13)-C(12)	111.5(10)
C(1)-C(2)-H(2)	119.1	C(15)-C(13)-H(13)	109.2
C(4)-C(3)-C(2)	119.0(8)	C(14)-C(13)-H(13)	108.8
C(4)-C(3)-H(3)	120.6	C(12)-C(13)-H(13)	108.9
C(2)-C(3)-H(3)	120.4	C(13)-C(14)-H(14A)	109.3
C(5)-C(4)-C(3)	121.2(9)	C(13)-C(14)-H(14B)	109.5
C(5)-C(4)-H(4)	119.4	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(3)-C(4)-H(4)	119.4	C(13)-C(14)-H(14C)	109.6
C(4)-C(5)-C(6)	120.0(8)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	120.1	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.9	C(13)-C(15)-H(15A)	109.9
C(5)-C(6)-C(1)	121.7(7)	C(13)-C(15)-H(15B)	109.1
C(5)-C(6)-H(6)	119.2	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(1)-C(6)-H(6)	119.1	C(13)-C(15)-H(15C)	109.4
O(2)-C(7)-C(1)	111.2(5)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
O(2)-C(7)-C(8)	108.7(5)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(1)-C(7)-C(8)	115.1(4)	C(8)-C(16)-H(16A)	109.5
O(2)-C(7)-H(7)	107.2	C(8)-C(16)-H(16B)	109.5
C(1)-C(7)-H(7)	107.1	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(8)-C(7)-H(7)	107.2	C(8)-C(16)-H(16C)	109.4
C(9)-C(8)-C(7)	110.8(4)	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
C(9)-C(8)-C(16)	108.9(5)	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(7)-C(8)-C(16)	110.7(4)	C(9)-N(1)-O(1)	118.6(4)
C(9)-C(8)-H(8)	108.8	C(9)-N(1)-C(12)	127.2(5)
C(7)-C(8)-H(8)	108.8	O(1)-N(1)-C(12)	107.9(4)
C(16)-C(8)-H(8)	108.8	N(1)-O(1)-C(10)	103.1(5)
O(3)-C(9)-N(1)	119.4(5)	C(7)-O(2)-H(2O)	98(5)
O(3)-C(9)-C(8)	122.1(4)	C(22)-C(17)-C(18)	117.1(6)
N(1)-C(9)-C(8)	118.4(4)	C(22)-C(17)-C(23)	121.4(6)
O(1)-C(10)-C(11)	106.8(7)	C(18)-C(17)-C(23)	121.5(5)
O(1)-C(10)-H(10A)	110.3	C(19)-C(18)-C(17)	122.2(8)
C(11)-C(10)-H(10A)	110.3	C(19)-C(18)-H(18)	118.9
O(1)-C(10)-H(10B)	110.4	C(17)-C(18)-H(18)	118.9
C(11)-C(10)-H(10B)	110.4	C(18)-C(19)-C(20)	119.5(9)
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.6	C(18)-C(19)-H(19)	120.2
C(10)-C(11)-C(12)	105.3(6)	C(20)-C(19)-H(19)	120.3
C(10)-C(11)-H(11A)	110.7	C(21)-C(20)-C(19)	119.6(8)
C(12)-C(11)-H(11A)	110.7	C(21)-C(20)-H(20)	120.2
C(10)-C(11)-H(11B)	110.6	C(19)-C(20)-H(20)	120.2
C(12)-C(11)-H(11B)	110.7	C(20)-C(21)-C(22)	121.0(9)
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.8	C(20)-C(21)-H(21)	119.5
N(1)-C(12)-C(11)	101.9(5)	C(22)-C(21)-H(21)	119.5
N(1)-C(12)-C(13)	110.7(6)	C(21)-C(22)-C(17)	120.6(8)
C(11)-C(12)-C(13)	114.5(6)	C(21)-C(22)-H(22)	119.7
N(1)-C(12)-H(12)	109.8	C(17)-C(22)-H(22)	119.7

O(5)-C(23)-C(17)	109.9(4)	C(35)-C(34)-C(33)	120.5(8)
O(5)-C(23)-C(24)	110.3(4)	C(35)-C(34)-H(34)	119.7
C(17)-C(23)-C(24)	111.7(4)	C(33)-C(34)-H(34)	119.8
O(5)-C(23)-H(23)	108.3	C(36)-C(35)-C(34)	120.7(9)
C(17)-C(23)-H(23)	108.2	C(36)-C(35)-H(35)	119.6
C(24)-C(23)-H(23)	108.3	C(34)-C(35)-H(35)	119.6
C(25)-C(24)-C(32)	109.2(4)	C(35)-C(36)-C(37)	120.4(8)
C(25)-C(24)-C(23)	109.1(4)	C(35)-C(36)-H(36)	119.8
C(32)-C(24)-C(23)	112.1(4)	C(37)-C(36)-H(36)	119.8
C(25)-C(24)-H(24)	108.8	C(36)-C(37)-C(38)	119.7(9)
C(32)-C(24)-H(24)	108.8	C(36)-C(37)-H(37)	120.1
C(23)-C(24)-H(24)	108.8	C(38)-C(37)-H(37)	120.2
O(6)-C(25)-N(2)	118.5(4)	C(33)-C(38)-C(37)	121.3(7)
O(6)-C(25)-C(24)	121.3(4)	C(33)-C(38)-H(38)	119.4
N(2)-C(25)-C(24)	120.2(4)	C(37)-C(38)-H(38)	119.4
O(4)-C(26)-C(27)	106.9(5)	O(8)-C(39)-C(33)	111.1(5)
O(4)-C(26)-H(26A)	110.3	O(8)-C(39)-C(40)	109.6(5)
C(27)-C(26)-H(26A)	110.3	C(33)-C(39)-C(40)	114.7(4)
O(4)-C(26)-H(26B)	110.4	O(8)-C(39)-H(39)	107.0
C(27)-C(26)-H(26B)	110.4	C(33)-C(39)-H(39)	107.0
H(26A)-C(26)-H(26B)	108.6	C(40)-C(39)-H(39)	107.0
C(26)-C(27)-C(28)	105.7(5)	C(41)-C(40)-C(48)	108.8(5)
C(26)-C(27)-H(27A)	110.6	C(41)-C(40)-C(39)	111.1(4)
C(28)-C(27)-H(27A)	110.6	C(48)-C(40)-C(39)	112.0(5)
C(26)-C(27)-H(27B)	110.6	C(41)-C(40)-H(40)	108.2
C(28)-C(27)-H(27B)	110.6	C(48)-C(40)-H(40)	108.3
H(27A)-C(27)-H(27B)	108.7	C(39)-C(40)-H(40)	108.2
N(2)-C(28)-C(29)	114.2(6)	O(9)-C(41)-N(3)	119.6(5)
N(2)-C(28)-C(27)	102.4(5)	O(9)-C(41)-C(40)	120.9(4)
C(29)-C(28)-C(27)	114.1(7)	N(3)-C(41)-C(40)	119.5(5)
N(2)-C(28)-H(28)	109.0	O(7)-C(42)-C(43)	108.2(7)
C(29)-C(28)-H(28)	107.9	O(7)-C(42)-H(42A)	109.9
C(27)-C(28)-H(28)	109.0	C(43)-C(42)-H(42A)	110.0
C(31)-C(29)-C(28)	124.6(7)	O(7)-C(42)-H(42B)	110.2
C(31)-C(29)-C(30)	121.8(8)	C(43)-C(42)-H(42B)	110.1
C(28)-C(29)-C(30)	113.5(8)	H(42A)-C(42)-H(42B)	108.4
C(31)-C(29)-H(29A)	88.9	C(42)-C(43)-C(44)	105.0(6)
C(28)-C(29)-H(29A)	89.1	C(42)-C(43)-H(43A)	110.8
C(30)-C(29)-H(29A)	89.2	C(44)-C(43)-H(43A)	110.7
C(29)-C(30)-H(30A)	110.5	C(42)-C(43)-H(43B)	110.7
C(29)-C(30)-H(30B)	108.2	C(44)-C(43)-H(43B)	110.8
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5	H(43A)-C(43)-H(43B)	108.8
C(29)-C(30)-H(30C)	109.7	N(3)-C(44)-C(43)	101.6(5)
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5	N(3)-C(44)-C(45)	111.3(5)
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5	C(43)-C(44)-C(45)	113.5(5)
C(29)-C(31)-H(31C)	109.5	N(3)-C(44)-H(44)	110.1
C(29)-C(31)-H(31B)	108.1	C(43)-C(44)-H(44)	110.0
H(31C)-C(31)-H(31B)	109.5	C(45)-C(44)-H(44)	110.1
C(29)-C(31)-H(31A)	110.8	C(47)-C(45)-C(46)	110.8(7)
H(31C)-C(31)-H(31A)	109.5	C(47)-C(45)-C(44)	112.5(6)
H(31B)-C(31)-H(31A)	109.5	C(46)-C(45)-C(44)	109.2(6)
C(24)-C(32)-H(32A)	109.6	C(47)-C(45)-H(45)	108.0
C(24)-C(32)-H(32B)	109.7	C(46)-C(45)-H(45)	108.1
H(32A)-C(32)-H(32B)	109.5	C(44)-C(45)-H(45)	108.1
C(24)-C(32)-H(32C)	109.1	C(45)-C(46)-H(46A)	109.6
H(32A)-C(32)-H(32C)	109.5	C(45)-C(46)-H(46B)	109.5
H(32B)-C(32)-H(32C)	109.5	H(46A)-C(46)-H(46B)	109.5
C(25)-N(2)-O(4)	119.2(4)	C(45)-C(46)-H(46C)	109.4
C(25)-N(2)-C(28)	127.4(4)	H(46A)-C(46)-H(46C)	109.5
O(4)-N(2)-C(28)	110.0(4)	H(46B)-C(46)-H(46C)	109.5
N(2)-O(4)-C(26)	103.0(4)	C(45)-C(47)-H(47A)	109.4
C(23)-O(5)-H(5O)	117(4)	C(45)-C(47)-H(47B)	109.5
C(38)-C(33)-C(34)	117.3(7)	H(47A)-C(47)-H(47B)	109.5
C(38)-C(33)-C(39)	121.5(6)	C(45)-C(47)-H(47C)	109.5
C(34)-C(33)-C(39)	121.2(6)	H(47A)-C(47)-H(47C)	109.5

H(47B)-C(47)-H(47C)	109.5	C(41)-N(3)-C(44)	127.5(4)
C(40)-C(48)-H(48A)	109.5	O(7)-N(3)-C(44)	108.2(4)
C(40)-C(48)-H(48B)	109.5	N(3)-O(7)-C(42)	103.3(5)
H(48A)-C(48)-H(48B)	109.5	C(39)-O(8)-H(8O)	101(5)
C(40)-C(48)-H(48C)	109.4	H(101)-O(10)-H(102)	107(2)
H(48A)-C(48)-H(48C)	109.5	H(111)-O(11)-H(112)	106.9(19)
H(48B)-C(48)-H(48C)	109.5	H(121)-O(12)-H(122)	105.8(17)
C(41)-N(3)-O(7)	119.1(4)		

### 7.3.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	75(4)	57(3)	59(3)	-2(3)	6(3)	-5(3)
C(2)	75(5)	93(5)	129(6)	42(4)	12(4)	-2(4)
C(3)	88(7)	112(7)	185(9)	49(7)	2(6)	-20(5)
C(4)	80(6)	112(7)	169(8)	16(6)	-23(5)	-18(5)
C(5)	97(6)	115(7)	118(6)	22(5)	-42(5)	-8(5)
C(6)	108(6)	82(4)	73(4)	10(3)	-11(4)	-10(4)
C(7)	89(4)	43(3)	63(3)	4(2)	26(3)	1(3)
C(8)	76(4)	52(3)	61(3)	13(2)	17(3)	9(3)
C(9)	59(3)	58(3)	54(3)	6(2)	8(2)	2(2)
C(10)	160(8)	107(6)	69(4)	11(4)	-18(5)	4(6)
C(11)	164(8)	109(6)	74(5)	-9(4)	0(5)	16(6)
C(12)	92(4)	74(4)	67(3)	-8(3)	25(3)	10(3)
C(13)	125(8)	184(11)	157(8)	-74(8)	6(7)	65(7)
C(14)	179(13)	163(13)	390(30)	-89(14)	114(15)	12(9)
C(15)	145(11)	710(50)	239(18)	-200(20)	-91(11)	210(20)
C(16)	72(4)	81(4)	87(4)	4(3)	3(3)	11(3)
N(1)	82(3)	61(3)	55(2)	5(2)	15(2)	0(2)
O(1)	124(4)	70(3)	66(2)	20(2)	15(2)	-7(2)
O(2)	119(4)	48(2)	80(3)	-5(2)	41(2)	1(2)
O(3)	96(3)	52(2)	69(2)	11(2)	23(2)	9(2)
C(17)	67(4)	72(4)	49(3)	-1(2)	2(2)	5(3)
C(18)	68(5)	77(4)	149(7)	-2(4)	-5(4)	-13(4)
C(19)	76(6)	116(7)	186(9)	4(6)	-12(5)	-18(5)
C(20)	70(5)	175(10)	128(7)	-7(7)	-9(4)	-24(7)
C(21)	78(6)	141(8)	118(6)	5(6)	-17(4)	31(6)
C(22)	73(5)	92(5)	83(4)	9(3)	-2(3)	17(4)
C(23)	65(3)	48(3)	52(3)	4(2)	11(2)	1(3)
C(24)	66(3)	47(3)	51(3)	1(2)	1(2)	9(2)
C(25)	56(3)	47(3)	52(3)	2(2)	0(2)	1(2)
C(26)	119(6)	84(4)	63(4)	8(3)	-2(3)	10(4)
C(27)	135(6)	104(6)	58(3)	-5(3)	-1(4)	38(5)
C(28)	71(4)	67(3)	66(3)	2(3)	15(3)	3(3)
C(29)	86(6)	182(10)	155(8)	-64(7)	-15(5)	49(6)
C(30)	111(6)	128(7)	148(7)	-9(6)	48(5)	42(6)
C(31)	80(8)	350(20)	340(20)	-150(20)	-9(10)	-13(10)
C(32)	61(4)	88(4)	79(4)	-10(3)	-2(3)	16(3)
N(2)	86(3)	52(2)	50(2)	6(2)	14(2)	3(2)
O(4)	114(3)	51(2)	53(2)	11(2)	6(2)	-3(2)
O(5)	77(3)	54(2)	55(2)	-4(2)	21(2)	-3(2)
O(6)	92(3)	46(2)	66(2)	7(2)	16(2)	6(2)
C(33)	83(4)	51(3)	69(3)	3(3)	8(3)	-6(3)
C(34)	111(7)	101(6)	111(5)	-33(5)	1(4)	-15(5)
C(35)	105(8)	138(9)	176(9)	-20(8)	-35(6)	-31(7)
C(36)	75(6)	98(7)	258(13)	3(8)	-41(7)	5(5)
C(37)	67(6)	88(6)	314(16)	-34(8)	17(7)	-4(5)
C(38)	76(5)	76(4)	184(8)	-40(5)	21(5)	-6(4)
C(39)	91(4)	49(3)	68(3)	-5(2)	26(3)	-10(3)
C(40)	65(4)	51(3)	74(3)	-8(3)	12(3)	-4(3)
C(41)	55(3)	49(3)	70(3)	-8(3)	7(2)	-3(2)
C(42)	163(9)	126(8)	123(7)	-18(6)	-44(6)	-29(7)
C(43)	100(5)	124(7)	74(4)	0(4)	-6(4)	10(5)
C(44)	89(5)	67(4)	73(4)	3(3)	23(3)	17(3)
C(45)	87(5)	84(4)	90(4)	-7(3)	24(4)	-11(4)

---

C(46)	157(8)	104(6)	123(6)	3(5)	56(6)	-25(6)
C(47)	103(6)	165(9)	125(7)	-20(6)	18(5)	-28(6)
C(48)	71(5)	81(5)	160(7)	16(4)	8(4)	-20(4)
N(3)	77(3)	47(2)	68(3)	-11(2)	13(2)	-6(2)
O(7)	120(4)	65(3)	80(3)	-27(2)	12(2)	-7(3)
O(8)	105(3)	61(2)	77(2)	-1(2)	44(2)	-8(2)
O(9)	91(3)	46(2)	74(2)	-10(2)	20(2)	-8(2)
O(10)	87(4)	70(3)	104(3)	-4(2)	46(3)	5(2)
O(11)	117(4)	68(3)	130(4)	-11(3)	68(3)	-13(3)
O(12)	143(4)	59(2)	112(3)	9(2)	64(3)	16(3)

### 7.3.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	3990	11250	-8476	118
H(3)	4726	11137	-8253	154
H(4)	5014	10187	-6869	144
H(5)	4585	9385	-5676	133
H(6)	3855	9480	-5895	105
H(7)	3227	10105	-6659	78
H(8)	3225	10674	-9450	75
H(10A)	3356	10191	-13496	135
H(10B)	2976	9914	-12536	135
H(11A)	3624	9043	-13626	139
H(11B)	3188	8753	-12980	139
H(12)	3553	8424	-11052	93
H(13)	4284	9303	-11946	186
H(14A)	4152	8298	-13431	292
H(14B)	4183	7735	-12144	292
H(14C)	4592	8195	-12606	292
H(15A)	4230	8227	-9816	440
H(15B)	4272	9111	-9586	440
H(15C)	4655	8651	-10239	440
H(16A)	2545	10642	-8406	96
H(16B)	2603	9772	-8058	96
H(16C)	2556	10041	-9633	96
H(2O)	3310(20)	11450(40)	-7690(40)	98
H(18)	3759	7790	-7064	118
H(19)	4486	7978	-6931	151
H(20)	4943	6951	-6494	149
H(21)	4662	5754	-6288	135
H(22)	3931	5552	-6481	99
H(23)	3219	6006	-6622	66
H(24)	3214	7143	-8772	66
H(26A)	3291	7203	-13183	107
H(26B)	2915	6733	-12490	107
H(27A)	3651	6172	-13698	119
H(27B)	3213	5736	-13449	119
H(28)	3484	5203	-11556	81
H(29A)	4081	5192	-11008	169
H(30A)	4132	5151	-13739	154
H(30B)	4101	4512	-12585	154
H(30C)	4538	4948	-12797	154
H(31C)	4662	5784	-11204	306
H(31B)	4320	5906	-10021	306
H(31A)	4358	6499	-11255	306
H(32A)	2506	6979	-7982	91
H(32B)	2537	6099	-8266	91
H(32C)	2547	6676	-9532	91
H(5O)	2833(11)	6870(30)	-5620(50)	74
H(34)	1069	7522	-3546	129
H(35)	327	7522	-3658	168

H(36)	-55	8496	-2714	173
H(37)	291	9432	-1446	187
H(38)	1036	9442	-1279	134
H(39)	1722	8098	-2965	82
H(40)	1763	8904	-369	76
H(42A)	1709	8695	3820	165
H(42B)	2081	8362	2889	165
H(43A)	1464	7565	4273	120
H(43B)	1893	7243	3616	120
H(44)	1499	6778	1858	91
H(45)	798	7684	2870	104
H(46A)	970	6650	4329	152
H(46B)	910	6084	3057	152
H(46C)	510	6522	3648	152
H(47A)	724	6630	664	157
H(47B)	691	7518	479	157
H(47C)	337	7077	1320	157
H(48A)	2437	8796	-1420	125
H(48B)	2385	7906	-1497	125
H(48C)	2432	8313	-26	125
H(8O)	1730(20)	9540(30)	-2420(50)	96
H(101)	2361(16)	11360(40)	-5360(60)	104
H(102)	2795(15)	11150(40)	-5550(40)	104
H(111)	2212(17)	9440(30)	-4460(70)	125
H(112)	2550(20)	9310(30)	-5320(70)	125
H(121)	2890(20)	8134(12)	-6240(70)	125
H(122)	3070(20)	8730(30)	-6910(40)	125

### 7.3.5 Torsionswinkel [°]

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.2(11)	C(9)-N(1)-O(1)-C(10)	-113.8(6)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	179.4(8)	C(12)-N(1)-O(1)-C(10)	40.3(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.4(15)	C(11)-C(10)-O(1)-N(1)	-31.6(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.8(16)	C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.6(11)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.1(15)	C(23)-C(17)-C(18)-C(19)	-178.3(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.9(13)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.8(14)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.4(10)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	1.3(15)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.2(7)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.4(14)
C(2)-C(1)-C(7)-O(2)	-55.3(7)	C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-1.0(12)
C(6)-C(1)-C(7)-O(2)	124.3(5)	C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	1.5(9)
C(2)-C(1)-C(7)-C(8)	68.8(7)	C(23)-C(17)-C(22)-C(21)	179.2(6)
C(6)-C(1)-C(7)-C(8)	-111.6(6)	C(22)-C(17)-C(23)-O(5)	129.8(5)
O(2)-C(7)-C(8)-C(9)	171.0(4)	C(18)-C(17)-C(23)-O(5)	-52.6(7)
C(1)-C(7)-C(8)-C(9)	45.6(6)	C(22)-C(17)-C(23)-C(24)	-107.3(6)
O(2)-C(7)-C(8)-C(16)	-68.1(5)	C(18)-C(17)-C(23)-C(24)	70.2(7)
C(1)-C(7)-C(8)-C(16)	166.5(5)	O(5)-C(23)-C(24)-C(25)	-173.1(4)
C(7)-C(8)-C(9)-O(3)	56.8(7)	C(17)-C(23)-C(24)-C(25)	64.4(6)
C(16)-C(8)-C(9)-O(3)	-65.2(7)	O(5)-C(23)-C(24)-C(32)	-52.0(6)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	-120.2(5)	C(17)-C(23)-C(24)-C(32)	-174.5(4)
C(16)-C(8)-C(9)-N(1)	117.8(6)	C(32)-C(24)-C(25)-O(6)	-78.7(6)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	12.5(9)	C(23)-C(24)-C(25)-O(6)	44.1(7)
C(10)-C(11)-C(12)-N(1)	11.0(9)	C(32)-C(24)-C(25)-N(2)	103.1(6)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-108.6(9)	C(23)-C(24)-C(25)-N(2)	-134.0(5)
N(1)-C(12)-C(13)-C(15)	61.5(15)	O(4)-C(26)-C(27)-C(28)	16.9(8)
C(11)-C(12)-C(13)-C(15)	176.0(13)	C(26)-C(27)-C(28)-N(2)	4.1(7)
N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	-176.9(10)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-119.9(7)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-62.3(14)	N(2)-C(28)-C(29)-C(31)	-8.5(14)
O(3)-C(9)-N(1)-O(1)	168.3(5)	C(27)-C(28)-C(29)-C(31)	108.9(11)
C(8)-C(9)-N(1)-O(1)	-14.7(8)	N(2)-C(28)-C(29)-C(30)	174.8(7)
O(3)-C(9)-N(1)-C(12)	19.7(9)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-67.9(11)
C(8)-C(9)-N(1)-C(12)	-163.2(6)	O(6)-C(25)-N(2)-O(4)	169.8(5)
C(11)-C(12)-N(1)-C(9)	119.7(7)	C(24)-C(25)-N(2)-O(4)	-12.0(7)
C(13)-C(12)-N(1)-C(9)	-118.1(8)	O(6)-C(25)-N(2)-C(28)	12.8(8)
C(11)-C(12)-N(1)-O(1)	-31.6(7)	C(24)-C(25)-N(2)-C(28)	-169.0(5)
C(13)-C(12)-N(1)-O(1)	90.6(8)	C(29)-C(28)-N(2)-C(25)	-102.0(8)



C(27)-C(28)-N(2)-C(25)	134.1(6)	C(48)-C(40)-C(41)-O(9)	-71.5(7)
C(29)-C(28)-N(2)-O(4)	99.2(8)	C(39)-C(40)-C(41)-O(9)	52.3(7)
C(27)-C(28)-N(2)-O(4)	-24.6(6)	C(48)-C(40)-C(41)-N(3)	110.8(6)
C(25)-N(2)-O(4)-C(26)	-125.1(5)	C(39)-C(40)-C(41)-N(3)	-125.4(5)
C(28)-N(2)-O(4)-C(26)	35.6(6)	O(7)-C(42)-C(43)-C(44)	11.3(10)
C(27)-C(26)-O(4)-N(2)	-31.5(6)	C(42)-C(43)-C(44)-N(3)	11.2(8)
C(38)-C(33)-C(34)-C(35)	2.6(12)	C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-108.3(8)
C(39)-C(33)-C(34)-C(35)	-177.4(7)	N(3)-C(44)-C(45)-C(47)	53.0(8)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	0.6(16)	C(43)-C(44)-C(45)-C(47)	166.8(7)
C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	-3.3(19)	N(3)-C(44)-C(45)-C(46)	176.4(5)
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	2.8(19)	C(43)-C(44)-C(45)-C(46)	-69.7(8)
C(34)-C(33)-C(38)-C(37)	-3.1(13)	O(9)-C(41)-N(3)-O(7)	171.0(5)
C(39)-C(33)-C(38)-C(37)	176.9(8)	C(40)-C(41)-N(3)-O(7)	-11.3(8)
C(36)-C(37)-C(38)-C(33)	0.5(17)	O(9)-C(41)-N(3)-C(44)	19.4(9)
C(38)-C(33)-C(39)-O(8)	-60.5(8)	C(40)-C(41)-N(3)-C(44)	-162.9(5)
C(34)-C(33)-C(39)-O(8)	119.5(6)	C(43)-C(44)-N(3)-C(41)	123.3(6)
C(38)-C(33)-C(39)-C(40)	64.5(8)	C(45)-C(44)-N(3)-C(41)	-115.6(6)
C(34)-C(33)-C(39)-C(40)	-115.5(6)	C(43)-C(44)-N(3)-O(7)	-30.7(6)
O(8)-C(39)-C(40)-C(41)	175.5(4)	C(45)-C(44)-N(3)-O(7)	90.4(5)
C(33)-C(39)-C(40)-C(41)	49.7(6)	C(41)-N(3)-O(7)-C(42)	-118.1(7)
O(8)-C(39)-C(40)-C(48)	-62.6(6)	C(44)-N(3)-O(7)-C(42)	38.5(7)
C(33)-C(39)-C(40)-C(48)	171.7(5)	C(43)-C(42)-O(7)-N(3)	-30.1(9)

### 7.3.6 Wasserstoff-Brücken-Bindungen D-H...A [Å und °]

d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
0.851(11)	1.93(2)	2.763(5)	164(7)
0.852(11)	1.89(2)	2.698(5)	159(6)
0.849(11)	1.942(14)	2.788(5)	174(7)
0.89(2)	2.19(5)	2.698(5)	116(5)
0.864(13)	1.879(17)	2.740(5)	173(6)
0.850(11)	1.94(2)	2.763(5)	161(6)
0.845(12)	1.90(2)	2.737(6)	169(8)
0.849(11)	2.01(4)	2.780(5)	150(7)
0.857(11)	1.893(15)	2.746(5)	174(6)

## 7.4 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 193

Identification code	Id693 (TH179-2)
Summenformel	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>
Molgewicht	275.30
Temperatur	299(2) K
Wellenlänge	0.70930 Å
Gittertyp, Raumgruppe	orthorhombisch, P212121
Gitterkonstanten	a = 7.5515(8) Å    α = 90° b = 12.7920(10) Å    β = 90° c = 14.7200(10) Å    γ = 90°
Zellvolumen	1421.9(2) Å <sup>3</sup>
Dichte	1.286 g/cm <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.094 mm <sup>-1</sup>
F(000)	584
Kristallgröße	0.70 x 0.52 x 0.16 mm <sup>3</sup>
Messbereich	3.86° ≤ Θ ≤ 30.25° -8 ≤ h ≤ 10, -17 ≤ k ≤ 17, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	11855 / 3985 [R(int) = 0.0549]
Completeness to theta = 66.93	95.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3985 / 0 / 232
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.760
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0359, wR2 = 0.0640
R indices (all data)	R1 = 0.1283, wR2 = 0.0800
Absolute structure parameter	0.2(12)
Largest diff. peak and hole	0.132 and -0.163 e. Å <sup>-3</sup>

### 7.4.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	$U_{\text{äq}}$
C(1)	1543(3)	-1570(2)	-9053(2)	53(1)
C(2)	3444(3)	-1196(2)	-9264(2)	63(1)
C(3)	3178(4)	-204(2)	-9775(2)	92(1)
C(4)	-1079(2)	-652(1)	-9674(1)	45(1)
C(5)	-1669(2)	363(1)	-10087(1)	42(1)
C(6)	-2427(3)	1099(2)	-9514(2)	56(1)
C(7)	-3072(3)	2031(2)	-9864(2)	70(1)
C(8)	-2990(3)	2216(2)	-10774(2)	75(1)
C(9)	-2274(3)	1494(2)	-11352(2)	65(1)
C(10)	-1607(2)	560(1)	-11013(1)	47(1)
C(11)	-833(3)	-172(2)	-11693(2)	56(1)
C(12)	948(4)	-1658(2)	-11941(2)	81(1)
C(13)	1288(3)	-1958(2)	-8104(2)	60(1)
C(14)	1508(5)	-1192(3)	-7351(2)	101(1)
C(15)	875(3)	-2950(2)	-7972(2)	85(1)
N(1)	483(2)	-635(1)	-9230(1)	55(1)
O(1)	1586(2)	234(1)	-9386(1)	90(1)
O(2)	-2016(2)	-1425(1)	-9660(1)	62(1)
O(3)	-1060(2)	-97(1)	-12494(1)	87(1)
O(4)	174(2)	-903(1)	-11323(1)	66(1)

### 7.4.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

#### Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ]

C(1)-N(1)	1.463(2)	C(8)-C(9)	1.367(3)
C(1)-C(13)	1.495(3)	C(8)-H(8)	1.02(2)
C(1)-C(2)	1.544(3)	C(9)-C(10)	1.389(3)
C(1)-H(1)	1.036(18)	C(9)-H(9)	0.99(2)
C(2)-C(3)	1.488(3)	C(10)-C(11)	1.489(3)
C(2)-H(2A)	0.92(2)	C(11)-O(3)	1.196(2)
C(2)-H(2B)	0.93(2)	C(11)-O(4)	1.322(2)
C(3)-O(1)	1.445(3)	C(12)-O(4)	1.449(3)
C(3)-H(3A)	1.09(2)	C(12)-H(12A)	0.99(2)
C(3)-H(3B)	0.86(3)	C(12)-H(12B)	0.97(2)
C(4)-O(2)	1.2160(19)	C(12)-H(12C)	1.07(2)
C(4)-N(1)	1.349(2)	C(13)-C(15)	1.321(3)
C(4)-C(5)	1.502(2)	C(13)-C(14)	1.490(3)
C(5)-C(6)	1.388(2)	C(14)-H(14A)	0.89(3)
C(5)-C(10)	1.387(2)	C(14)-H(14B)	0.95(3)
C(6)-C(7)	1.387(3)	C(14)-H(14C)	1.12(3)
C(6)-H(6)	0.954(17)	C(15)-H(15A)	1.05(2)
C(7)-C(8)	1.361(3)	C(15)-H(15B)	1.02(2)
C(7)-H(7)	1.01(2)	N(1)-O(1)	1.4081(18)

#### Bindungswinkel [ $^\circ$ ]

N(1)-C(1)-C(13)	111.58(17)	O(1)-C(3)-C(2)	104.0(2)
N(1)-C(1)-C(2)	102.67(16)	O(1)-C(3)-H(3A)	106.8(12)
C(13)-C(1)-C(2)	114.22(18)	C(2)-C(3)-H(3A)	108.5(12)
N(1)-C(1)-H(1)	104.8(10)	O(1)-C(3)-H(3B)	108.1(17)
C(13)-C(1)-H(1)	113.0(10)	C(2)-C(3)-H(3B)	110.6(17)
C(2)-C(1)-H(1)	109.7(10)	H(3A)-C(3)-H(3B)	118(2)
C(3)-C(2)-C(1)	103.93(19)	O(2)-C(4)-N(1)	120.87(17)
C(3)-C(2)-H(2A)	117.1(14)	O(2)-C(4)-C(5)	122.53(16)
C(1)-C(2)-H(2A)	108.2(12)	N(1)-C(4)-C(5)	116.25(15)
C(3)-C(2)-H(2B)	109.5(13)	C(6)-C(5)-C(10)	119.26(17)
C(1)-C(2)-H(2B)	110.2(13)	C(6)-C(5)-C(4)	117.52(17)
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.9(18)	C(10)-C(5)-C(4)	123.04(16)

C(5)-C(6)-C(7)	120.1(2)	O(4)-C(12)-H(12C)	108.3(12)
C(5)-C(6)-H(6)	114.4(11)	H(12A)-C(12)-H(12C)	110.6(19)
C(7)-C(6)-H(6)	125.5(11)	H(12B)-C(12)-H(12C)	117.6(19)
C(8)-C(7)-C(6)	120.0(2)	C(15)-C(13)-C(14)	123.3(3)
C(8)-C(7)-H(7)	123.8(11)	C(15)-C(13)-C(1)	119.1(2)
C(6)-C(7)-H(7)	116.2(11)	C(14)-C(13)-C(1)	117.5(2)
C(7)-C(8)-C(9)	120.8(2)	C(13)-C(14)-H(14A)	116.7(18)
C(7)-C(8)-H(8)	122.5(12)	C(13)-C(14)-H(14B)	106.5(17)
C(9)-C(8)-H(8)	116.7(12)	H(14A)-C(14)-H(14B)	106(3)
C(8)-C(9)-C(10)	120.0(2)	C(13)-C(14)-H(14C)	108.8(13)
C(8)-C(9)-H(9)	121.4(12)	H(14A)-C(14)-H(14C)	115(3)
C(10)-C(9)-H(9)	118.4(12)	H(14B)-C(14)-H(14C)	102(2)
C(5)-C(10)-C(9)	119.78(18)	C(13)-C(15)-H(15A)	119.5(13)
C(5)-C(10)-C(11)	123.98(17)	C(13)-C(15)-H(15B)	120.1(14)
C(9)-C(10)-C(11)	116.2(2)	H(15A)-C(15)-H(15B)	120(2)
O(3)-C(11)-O(4)	123.0(2)	C(4)-N(1)-O(1)	116.80(15)
O(3)-C(11)-C(10)	123.7(2)	C(4)-N(1)-C(1)	123.54(16)
O(4)-C(11)-C(10)	113.24(19)	O(1)-N(1)-C(1)	110.55(14)
O(4)-C(12)-H(12A)	104.4(14)	N(1)-O(1)-C(3)	104.49(14)
O(4)-C(12)-H(12B)	106.5(14)	C(11)-O(4)-C(12)	116.42(19)
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.5(19)		

### 7.4.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	48(1)	47(1)	63(1)	-4(1)	-8(1)	6(1)
C(2)	50(1)	68(2)	72(2)	-7(1)	2(1)	3(1)
C(3)	55(2)	80(2)	141(2)	22(2)	-22(2)	-21(1)
C(4)	42(1)	45(1)	48(1)	-5(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	33(1)	40(1)	54(1)	-6(1)	-2(1)	-5(1)
C(6)	49(1)	56(1)	64(1)	-9(1)	-4(1)	1(1)
C(7)	56(1)	57(1)	96(2)	-27(2)	-7(1)	6(1)
C(8)	66(2)	52(1)	107(2)	1(2)	-16(2)	8(1)
C(9)	66(1)	54(1)	75(2)	12(1)	-10(1)	-5(1)
C(10)	44(1)	43(1)	56(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
C(11)	58(1)	56(1)	53(1)	4(1)	3(1)	-14(1)
C(12)	85(2)	74(2)	85(2)	-21(1)	28(2)	8(1)
C(13)	45(1)	67(1)	67(2)	6(1)	-9(1)	3(1)
C(14)	107(2)	133(3)	64(2)	-12(2)	0(2)	-29(2)
C(15)	72(2)	86(2)	95(2)	31(2)	-3(2)	12(2)
N(1)	48(1)	38(1)	80(1)	3(1)	-17(1)	-3(1)
O(1)	58(1)	42(1)	169(2)	5(1)	-35(1)	-12(1)
O(2)	53(1)	49(1)	85(1)	4(1)	-3(1)	-13(1)
O(3)	113(1)	94(1)	53(1)	1(1)	3(1)	2(1)
O(4)	70(1)	66(1)	62(1)	-12(1)	10(1)	12(1)

### 7.4.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	1140(20)	-2104(13)	-9541(12)	64
H(2A)	4030(30)	-1726(15)	-9559(15)	76
H(2B)	4050(30)	-1057(16)	-8727(14)	76
H(3A)	2870(30)	-396(17)	-10479(16)	110
H(3B)	4030(30)	223(19)	-9673(18)	110
H(6)	-2480(20)	891(14)	-8892(12)	68
H(7)	-3560(30)	2543(14)	-9410(14)	84
H(8)	-3420(30)	2902(16)	-11058(13)	90
H(9)	-2280(30)	1600(15)	-12018(15)	78
H(12A)	1620(30)	-2138(17)	-11542(16)	97
H(12B)	1780(30)	-1274(17)	-12319(16)	97
H(12C)	-100(30)	-2064(17)	-12274(16)	97
H(14A)	1400(40)	-1440(20)	-6790(18)	122

H(14B)	2680(40)	-920(20)	-7401(18)	122
H(14C)	700(30)	-480(20)	-7506(18)	122
H(15A)	780(30)	-3242(18)	-7305(16)	101
H(15B)	770(30)	-3448(18)	-8512(17)	101

### 7.4.5 Torsionswinkel [°]

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-15.3(3)	C(5)-C(10)-C(11)-O(4)	-15.8(2)
C(13)-C(1)-C(2)-C(3)	-136.3(2)	C(9)-C(10)-C(11)-O(4)	163.41(17)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	32.9(3)	N(1)-C(1)-C(13)-C(15)	128.3(2)
O(2)-C(4)-C(5)-C(6)	94.0(2)	C(2)-C(1)-C(13)-C(15)	-115.8(2)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-79.2(2)	N(1)-C(1)-C(13)-C(14)	-51.4(3)
O(2)-C(4)-C(5)-C(10)	-81.2(2)	C(2)-C(1)-C(13)-C(14)	64.5(3)
N(1)-C(4)-C(5)-C(10)	105.59(19)	O(2)-C(4)-N(1)-O(1)	171.52(16)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.6(3)	C(5)-C(4)-N(1)-O(1)	-15.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-177.02(17)	O(2)-C(4)-N(1)-C(1)	27.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.2(3)	C(5)-C(4)-N(1)-C(1)	-158.88(17)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.2(4)	C(13)-C(1)-N(1)-C(4)	-99.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.4(4)	C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	137.5(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	1.1(3)	C(13)-C(1)-N(1)-O(1)	114.52(19)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	176.16(17)	C(2)-C(1)-N(1)-O(1)	-8.2(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(11)	-179.75(17)	C(4)-N(1)-O(1)-C(3)	-118.9(2)
C(4)-C(5)-C(10)-C(11)	-4.6(3)	C(1)-N(1)-O(1)-C(3)	29.4(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	0.0(3)	C(2)-C(3)-O(1)-N(1)	-38.4(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-179.3(2)	O(3)-C(11)-O(4)-C(12)	-2.8(3)
C(5)-C(10)-C(11)-O(3)	165.88(19)	C(10)-C(11)-O(4)-C(12)	178.88(18)
C(9)-C(10)-C(11)-O(3)	-14.9(3)		

## 7.5 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 197

Identification code	ld692 (TH164)
Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
Molgewicht	408.55
Temperatur	299(2) K
Wellenlänge	0.70930 Å
Gittertyp, Raumgruppe	orthorhombisch, P212121
Gitterkonstanten	a = 10.1285(8) Å    α = 90° b = 10.4831(7) Å    β = 90° c = 20.9320(10) Å    γ = 90°
Zellvolumen	2222.5(3) Å <sup>3</sup>
Dichte	1.221 g/cm <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.173 mm <sup>-1</sup>
F(000)	880
Kristallgröße	0.80 x 0.56 x 0.54 mm <sup>3</sup>
Messbereich	3.50° ≤ 2θ ≤ 30.24° -14 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, -28 ≤ l ≤ 29
Reflections collected / unique	18336 / 6194 [R(int) = 0.0293]
Completeness to theta = 30.24	95.1%
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	6194 / 0 / 313
Goodness-of-fit on F2	0.794
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0391, wR2 = 0.0829
R indices (all data)	R1 = 0.0857, wR2 = 0.0961
Absolute structure parameter	-0.03(6)
Largest diff. peak and hole	0.154 and -0.252 e. Å <sup>-3</sup>

### 7.5.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
C(1)	-1643(2)	-4938(2)	15(1)	57(1)
C(2)	-862(3)	-4154(2)	390(1)	78(1)

C(3)	44(3)	-4662(3)	800(1)	85(1)
C(4)	186(2)	-5966(3)	856(1)	79(1)
C(5)	-585(2)	-6740(3)	489(1)	75(1)
C(6)	-1493(2)	-6239(2)	64(1)	64(1)
C(7)	-1114(3)	-2816(2)	-1209(1)	74(1)
C(8)	308(2)	-3188(2)	-1151(1)	68(1)
C(9)	733(2)	-4136(2)	-1662(1)	59(1)
C(10)	1945(2)	-4897(2)	-1456(1)	66(1)
C(11)	-280(2)	-5200(2)	-1771(1)	52(1)
C(12)	-1744(2)	-4875(2)	-1691(1)	54(1)
C(13)	-2364(2)	-4449(2)	-2331(1)	73(1)
C(14)	-3670(2)	-3757(3)	-2230(1)	114(1)
C(15)	-2561(3)	-5590(3)	-2765(1)	107(1)
C(16)	-41(2)	-7437(2)	-1422(1)	53(1)
C(17)	715(2)	-8340(2)	-1010(1)	68(1)
C(18)	45(3)	-9612(2)	-950(2)	109(1)
C(19)	1188(3)	-6528(3)	1312(1)	126(1)
C(20)	2969(2)	-4193(3)	-1071(2)	89(1)
C(21)	2576(3)	-5610(3)	-2006(2)	95(1)
N(1)	-1962(2)	-3950(1)	-1183(1)	60(1)
N(2)	142(1)	-6171(1)	-1316(1)	53(1)
O(1)	-3229(2)	-3126(2)	-275(1)	96(1)
O(2)	-3673(1)	-5284(2)	-699(1)	78(1)
O(3)	1346(1)	-5798(1)	-1012(1)	63(1)
O(4)	-859(1)	-7766(1)	-1814(1)	68(1)
S(1)	-2760(1)	-4300(1)	-538(1)	67(1)

## 7.5.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

### Bindungslängen [Å]

C(1)-C(6)	1.377(3)	C(13)-C(15)	1.516(3)
C(1)-C(2)	1.384(3)	C(13)-C(14)	1.524(3)
C(1)-S(1)	1.752(2)	C(13)-H(13)	0.97(2)
C(2)-C(3)	1.364(4)	C(14)-H(14C)	0.96
C(2)-H(2)	0.87(2)	C(14)-H(14B)	0.96
C(3)-C(4)	1.380(4)	C(14)-H(14A)	0.96
C(3)-H(3)	0.96(2)	C(15)-H(15C)	0.96
C(4)-C(5)	1.364(3)	C(15)-H(15B)	0.96
C(4)-C(19)	1.511(3)	C(15)-H(15A)	0.96
C(5)-C(6)	1.383(3)	C(16)-O(4)	1.216(2)
C(5)-H(5)	0.97(2)	C(16)-N(2)	1.358(2)
C(6)-H(6)	0.96(2)	C(16)-C(17)	1.492(3)
C(7)-N(1)	1.467(3)	C(17)-C(18)	1.501(3)
C(7)-C(8)	1.498(3)	C(17)-H(17A)	0.97(2)
C(7)-H(7A)	1.06(2)	C(17)-H(17B)	0.96(2)
C(7)-H(7B)	0.99(2)	C(18)-H(18C)	0.96
C(8)-C(9)	1.521(3)	C(18)-H(18B)	0.96
C(8)-H(8A)	0.95(2)	C(18)-H(18A)	0.96
C(8)-H(8B)	0.99(2)	C(19)-H(19C)	0.96
C(9)-C(10)	1.526(3)	C(19)-H(19B)	0.96
C(9)-C(11)	1.532(3)	C(19)-H(19A)	0.96
C(9)-H(9)	0.94(2)	C(20)-H(20A)	0.99(3)
C(10)-O(3)	1.457(2)	C(20)-H(20B)	1.02(3)
C(10)-C(20)	1.507(3)	C(20)-H(20C)	0.89(3)
C(10)-C(21)	1.516(3)	C(21)-H(21A)	1.00(3)
C(11)-N(2)	1.458(2)	C(21)-H(21B)	0.91(3)
C(11)-C(12)	1.531(3)	C(21)-H(21C)	0.98(3)
C(11)-H(11)	1.026(17)	N(1)-S(1)	1.6161(16)
C(12)-N(1)	1.455(2)	N(2)-O(3)	1.4306(18)
C(12)-C(13)	1.545(3)	O(1)-S(1)	1.4296(16)
C(12)-H(12)	0.960(19)	O(2)-S(1)	1.4259(15)

**Bindungswinkel [°]**

C(6)-C(1)-C(2)	118.9(2)	C(12)-C(13)-H(13)	107.6(13)
C(6)-C(1)-S(1)	119.90(18)	C(13)-C(14)-H(14C)	109.5
C(2)-C(1)-S(1)	121.16(17)	C(13)-C(14)-H(14B)	109.5
C(3)-C(2)-C(1)	120.6(2)	H(14C)-C(14)-H(14B)	109.5
C(3)-C(2)-H(2)	123.6(17)	C(13)-C(14)-H(14A)	109.5
C(1)-C(2)-H(2)	115.8(17)	H(14C)-C(14)-H(14A)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	120.7(3)	H(14B)-C(14)-H(14A)	109.5
C(2)-C(3)-H(3)	120.7(15)	C(13)-C(15)-H(15C)	109.5
C(4)-C(3)-H(3)	118.5(14)	C(13)-C(15)-H(15B)	109.5
C(5)-C(4)-C(3)	118.7(2)	H(15C)-C(15)-H(15B)	109.5
C(5)-C(4)-C(19)	120.6(3)	C(13)-C(15)-H(15A)	109.5
C(3)-C(4)-C(19)	120.7(3)	H(15C)-C(15)-H(15A)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	121.2(2)	H(15B)-C(15)-H(15A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	124.2(15)	O(4)-C(16)-N(2)	118.68(18)
C(6)-C(5)-H(5)	114.6(15)	O(4)-C(16)-C(17)	124.02(17)
C(1)-C(6)-C(5)	119.8(2)	N(2)-C(16)-C(17)	117.14(17)
C(1)-C(6)-H(6)	118.2(12)	C(16)-C(17)-C(18)	112.36(19)
C(5)-C(6)-H(6)	121.9(12)	C(16)-C(17)-H(17A)	109.5(12)
N(1)-C(7)-C(8)	110.43(17)	C(18)-C(17)-H(17A)	109.9(13)
N(1)-C(7)-H(7A)	108.3(12)	C(16)-C(17)-H(17B)	108.1(13)
C(8)-C(7)-H(7A)	111.7(12)	C(18)-C(17)-H(17B)	109.3(13)
N(1)-C(7)-H(7B)	107.3(13)	H(17A)-C(17)-H(17B)	107.6(18)
C(8)-C(7)-H(7B)	114.5(13)	C(17)-C(18)-H(18C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	104.3(18)	C(17)-C(18)-H(18B)	109.5
C(7)-C(8)-C(9)	112.6(2)	H(18C)-C(18)-H(18B)	109.5
C(7)-C(8)-H(8A)	109.4(13)	C(17)-C(18)-H(18A)	109.5
C(9)-C(8)-H(8A)	106.5(13)	H(18C)-C(18)-H(18A)	109.5
C(7)-C(8)-H(8B)	113.3(13)	H(18B)-C(18)-H(18A)	109.5
C(9)-C(8)-H(8B)	109.2(13)	C(4)-C(19)-H(19C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	105.4(18)	C(4)-C(19)-H(19B)	109.5
C(8)-C(9)-C(10)	111.72(18)	H(19C)-C(19)-H(19B)	109.5
C(8)-C(9)-C(11)	113.06(17)	C(4)-C(19)-H(19A)	109.5
C(10)-C(9)-C(11)	101.56(15)	H(19C)-C(19)-H(19A)	109.5
C(8)-C(9)-H(9)	109.8(12)	H(19B)-C(19)-H(19A)	109.5
C(10)-C(9)-H(9)	111.7(12)	C(10)-C(20)-H(20A)	105.8(15)
C(11)-C(9)-H(9)	108.7(12)	C(10)-C(20)-H(20B)	106.8(14)
O(3)-C(10)-C(20)	105.27(19)	H(20A)-C(20)-H(20B)	112(2)
O(3)-C(10)-C(21)	109.93(18)	C(10)-C(20)-H(20C)	111.3(17)
C(20)-C(10)-C(21)	111.0(2)	H(20A)-C(20)-H(20C)	109(2)
O(3)-C(10)-C(9)	100.61(15)	H(20B)-C(20)-H(20C)	112(2)
C(20)-C(10)-C(9)	116.68(18)	C(10)-C(21)-H(21A)	112.8(15)
C(21)-C(10)-C(9)	112.5(2)	C(10)-C(21)-H(21B)	109.6(18)
N(2)-C(11)-C(12)	111.57(15)	H(21A)-C(21)-H(21B)	111(2)
N(2)-C(11)-C(9)	102.39(15)	C(10)-C(21)-H(21C)	102.7(16)
C(12)-C(11)-C(9)	118.03(16)	H(21A)-C(21)-H(21C)	114(2)
N(2)-C(11)-H(11)	108.2(10)	H(21B)-C(21)-H(21C)	107(2)
C(12)-C(11)-H(11)	107.9(10)	C(12)-N(1)-C(7)	115.11(17)
C(9)-C(11)-H(11)	108.3(10)	C(12)-N(1)-S(1)	122.37(12)
N(1)-C(12)-C(11)	112.00(16)	C(7)-N(1)-S(1)	120.46(15)
N(1)-C(12)-C(13)	112.31(16)	C(16)-N(2)-O(3)	117.13(15)
C(11)-C(12)-C(13)	111.29(16)	C(16)-N(2)-C(11)	122.40(15)
N(1)-C(12)-H(12)	106.4(10)	O(3)-N(2)-C(11)	110.47(13)
C(11)-C(12)-H(12)	104.5(11)	N(2)-O(3)-C(10)	104.35(13)
C(13)-C(12)-H(12)	109.8(11)	O(2)-S(1)-O(1)	119.91(10)
C(15)-C(13)-C(14)	110.2(2)	O(2)-S(1)-N(1)	106.92(9)
C(15)-C(13)-C(12)	110.21(18)	O(1)-S(1)-N(1)	107.05(9)
C(14)-C(13)-C(12)	111.7(2)	O(2)-S(1)-C(1)	107.38(9)
C(15)-C(13)-H(13)	105.2(13)	O(1)-S(1)-C(1)	106.79(10)
C(14)-C(13)-H(13)	111.8(13)	N(1)-S(1)-C(1)	108.39(8)

### 7.5.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	59(1)	57(1)	56(1)	2(1)	13(1)	6(1)
C(2)	91(2)	66(1)	75(2)	-12(1)	10(1)	4(2)
C(3)	78(2)	113(2)	64(1)	-16(1)	-3(1)	-1(2)
C(4)	65(1)	112(2)	59(1)	2(1)	8(1)	22(2)
C(5)	79(2)	76(1)	71(1)	10(1)	15(1)	17(1)
C(6)	67(1)	65(1)	60(1)	3(1)	11(1)	1(1)
C(7)	84(2)	46(1)	93(2)	5(1)	9(1)	1(1)
C(8)	72(1)	46(1)	85(2)	-2(1)	5(1)	-10(1)
C(9)	62(1)	58(1)	57(1)	3(1)	6(1)	-12(1)
C(10)	57(1)	62(1)	80(1)	-11(1)	7(1)	-9(1)
C(11)	56(1)	52(1)	48(1)	3(1)	1(1)	-5(1)
C(12)	54(1)	52(1)	57(1)	11(1)	-1(1)	-4(1)
C(13)	63(1)	89(2)	68(1)	26(1)	-11(1)	-9(1)
C(14)	80(2)	150(3)	111(2)	45(2)	-21(2)	14(2)
C(15)	114(2)	132(2)	75(2)	8(2)	-34(2)	-22(2)
C(16)	56(1)	49(1)	53(1)	-8(1)	3(1)	-1(1)
C(17)	74(1)	54(1)	74(2)	-5(1)	-12(1)	10(1)
C(18)	137(2)	54(1)	137(2)	21(1)	-54(2)	-10(2)
C(19)	94(2)	195(3)	88(2)	12(2)	-5(2)	48(2)
C(20)	62(2)	87(2)	118(2)	-22(2)	-5(1)	-18(2)
C(21)	72(2)	106(2)	108(2)	-32(2)	22(1)	-2(2)
N(1)	65(1)	51(1)	64(1)	9(1)	7(1)	3(1)
N(2)	52(1)	51(1)	57(1)	-3(1)	-10(1)	-3(1)
O(1)	101(1)	84(1)	104(1)	0(1)	26(1)	44(1)
O(2)	53(1)	98(1)	85(1)	16(1)	3(1)	-9(1)
O(3)	57(1)	58(1)	74(1)	-5(1)	-17(1)	-8(1)
O(4)	77(1)	60(1)	67(1)	-4(1)	-18(1)	-14(1)
S(1)	59(1)	71(1)	72(1)	7(1)	12(1)	15(1)

### 7.5.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	-990(20)	-3340(20)	346(11)	93
H(3)	630(20)	-4120(20)	1041(12)	102
H(5)	-580(20)	-7660(20)	512(11)	90
H(6)	-2070(20)	-6775(19)	-185(10)	77
H(7A)	-1310(20)	-2330(20)	-1643(11)	89
H(7B)	-1430(20)	-2220(20)	-875(11)	89
H(8A)	450(20)	-3600(20)	-750(10)	81
H(8B)	920(20)	-2450(20)	-1155(10)	81
H(9)	875(19)	-3710(18)	-2048(10)	71
H(11)	-148(18)	-5553(17)	-2224(8)	62
H(12)	-2144(18)	-5657(18)	-1552(8)	65
H(13)	-1730(20)	-3920(20)	-2548(10)	88
H(14C)	-4027	-3507	-2636	136
H(14B)	-3527	-3013	-1971	136
H(14A)	-4281	-4316	-2018	136
H(15C)	-2946	-5314	-3161	128
H(15B)	-3138	-6192	-2562	128
H(15A)	-1724	-5987	-2848	128
H(17A)	840(20)	-7967(19)	-589(12)	81
H(17B)	1580(20)	-8460(20)	-1197(10)	81
H(18C)	563	-10159	-681	131
H(18B)	-41	-9992	-1365	131
H(18A)	-814	-9498	-765	131
H(19C)	1151	-7442	1290	151
H(19B)	993	-6254	1739	151
H(19A)	2056	-6243	1195	151

H(20A)	3260(20)	-3470(20)	-1341(12)	107
H(20B)	3720(30)	-4820(20)	-987(12)	107
H(20C)	2630(20)	-3890(30)	-709(12)	107
H(21A)	1920(30)	-6110(20)	-2263(12)	114
H(21B)	3030(30)	-5050(30)	-2260(13)	114
H(21C)	3240(30)	-6140(30)	-1792(12)	114

### 7.5.5 Torsionswinkel [°]

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.2(3)	N(2)-C(16)-C(17)-C(18)	154.4(2)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.25(17)	C(11)-C(12)-N(1)-C(7)	49.1(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.0(4)	C(13)-C(12)-N(1)-C(7)	-76.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.8(4)	C(11)-C(12)-N(1)-S(1)	-114.54(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(19)	-179.9(2)	C(13)-C(12)-N(1)-S(1)	119.36(16)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.2(3)	C(8)-C(7)-N(1)-C(12)	-61.3(3)
C(19)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.1(2)	C(8)-C(7)-N(1)-S(1)	102.8(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.8(3)	O(4)-C(16)-N(2)-O(3)	-161.47(15)
S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	178.27(15)	C(17)-C(16)-N(2)-O(3)	23.0(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.0(3)	O(4)-C(16)-N(2)-C(11)	-19.2(3)
N(1)-C(7)-C(8)-C(9)	56.8(3)	C(17)-C(16)-N(2)-C(11)	165.22(18)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-157.17(18)	C(12)-C(11)-N(2)-C(16)	83.2(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-43.3(3)	C(9)-C(11)-N(2)-C(16)	-149.67(18)
C(8)-C(9)-C(10)-O(3)	76.70(19)	C(12)-C(11)-N(2)-O(3)	-132.41(15)
C(11)-C(9)-C(10)-O(3)	-44.09(17)	C(9)-C(11)-N(2)-O(3)	-5.25(18)
C(8)-C(9)-C(10)-C(20)	-36.5(3)	C(16)-N(2)-O(3)-C(10)	123.26(17)
C(11)-C(9)-C(10)-C(20)	-157.3(2)	C(11)-N(2)-O(3)-C(10)	-23.24(17)
C(8)-C(9)-C(10)-C(21)	-166.39(19)	C(20)-C(10)-O(3)-N(2)	163.03(16)
C(11)-C(9)-C(10)-C(21)	72.8(2)	C(21)-C(10)-O(3)-N(2)	-77.4(2)
C(8)-C(9)-C(11)-N(2)	-89.7(2)	C(9)-C(10)-O(3)-N(2)	41.39(16)
C(10)-C(9)-C(11)-N(2)	30.09(18)	C(12)-N(1)-S(1)-O(2)	-28.18(16)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	33.2(3)	C(7)-N(1)-S(1)-O(2)	168.98(15)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	153.00(17)	C(12)-N(1)-S(1)-O(1)	-157.86(15)
N(2)-C(11)-C(12)-N(1)	82.94(18)	C(7)-N(1)-S(1)-O(1)	39.30(17)
C(9)-C(11)-C(12)-N(1)	-35.2(2)	C(12)-N(1)-S(1)-C(1)	87.29(16)
N(2)-C(11)-C(12)-C(13)	-150.40(17)	C(7)-N(1)-S(1)-C(1)	-75.55(17)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	91.5(2)	C(6)-C(1)-S(1)-O(2)	20.00(19)
N(1)-C(12)-C(13)-C(15)	-159.39(18)	C(2)-C(1)-S(1)-O(2)	-162.60(16)
C(11)-C(12)-C(13)-C(15)	74.1(2)	C(6)-C(1)-S(1)-O(1)	149.80(17)
N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	-36.6(3)	C(2)-C(1)-S(1)-O(1)	-32.80(19)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-163.1(2)	C(6)-C(1)-S(1)-N(1)	-95.18(18)
O(4)-C(16)-C(17)-C(18)	-20.9(3)	C(2)-C(1)-S(1)-N(1)	82.22(18)

## 7.6 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 219

Identification code	ld769 (TH358)
Summenformel	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N O <sub>5</sub>
Molgewicht	307.34
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Gittertyp, Raumgruppe	monoklin, P21
Gitterkonstanten	a = 8.7410(10) Å    α = 90° b = 10.243(2) Å    β = 104.757(9)° c = 9.2580(10) Å    γ = 90°
Zellvolumen	801.6(2) Å <sup>3</sup>
Dichte	1.273 g/cm <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.095 mm <sup>-1</sup>
F(000)	328
Kristallgröße	0.65 x 0.40 x 0.35 mm <sup>3</sup>
Messbereich	2.27° ≤ 2θ ≤ 25.99° -10 ≤ h ≤ 10, 0 ≤ k ≤ 12, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected / unique	3341 / 1675 [R int = 0.0759]
Completeness to theta = 25.99	100.00%
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1675 / 2 / 203



Goodness-of-fit on F2	1.074
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0432, wR2 = 0.1051
R indices (all data)	R1 = 0.0681, wR2 = 0.1136
Absolute structure parameter	-0.5(16)
Largest diff. peak and hole	0.253 and -0.281 e.Å <sup>-3</sup>

### 7.6.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
C(1)	136(3)	1054(3)	2944(3)	52(1)
C(2)	-1460(3)	801(3)	2779(3)	69(1)
C(3)	-2305(4)	1454(4)	3625(4)	76(1)
C(4)	-1577(3)	2362(4)	4660(3)	69(1)
C(5)	5(3)	2611(3)	4859(3)	57(1)
C(6)	872(3)	1977(2)	4011(2)	48(1)
C(7)	1027(3)	289(3)	2046(3)	55(1)
C(8)	1625(3)	84(3)	-446(3)	59(1)
C(9)	399(4)	179(4)	-1960(3)	79(1)
C(10)	-1230(4)	195(4)	-1736(4)	82(1)
C(11)	-1468(4)	1400(3)	-871(4)	73(1)
C(12)	2591(3)	2278(3)	4228(3)	55(1)
C(13)	4790(4)	3366(7)	5755(6)	131(2)
C(14)	3249(4)	632(4)	-442(3)	72(1)
C(15)	3249(6)	2099(4)	-666(5)	103(1)
C(16)	3905(5)	-66(5)	-1598(5)	98(1)
N(1)	942(3)	710(2)	665(2)	53(1)
O(1)	1778(3)	-686(2)	2561(2)	81(1)
O(2)	5(3)	1813(2)	140(2)	59(1)
O(3)	3403(2)	1911(3)	3469(2)	86(1)
O(4)	3117(2)	3017(4)	5404(3)	104(1)
O(5)	4324(3)	327(5)	958(3)	111(1)

### 7.6.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

#### Bindungslängen [Å]

C(1)-C(2)	1.389(4)	C(10)-H(10A)	0.97
C(1)-C(6)	1.401(3)	C(10)-H(10B)	0.97
C(1)-C(7)	1.497(4)	C(11)-O(2)	1.449(4)
C(2)-C(3)	1.379(5)	C(11)-H(11A)	0.97
C(2)-H(2)	0.93	C(11)-H(11B)	0.97
C(3)-C(4)	1.370(5)	C(12)-O(3)	1.180(3)
C(3)-H(3)	0.93	C(12)-O(4)	1.309(4)
C(4)-C(5)	1.372(4)	C(13)-O(4)	1.459(4)
C(4)-H(4)	0.93	C(13)-H(13A)	0.96
C(5)-C(6)	1.384(3)	C(13)-H(13B)	0.96
C(5)-H(5)	0.93	C(13)-H(13C)	0.96
C(6)-C(12)	1.496(3)	C(14)-O(5)	1.429(4)
C(7)-O(1)	1.224(4)	C(14)-C(15)	1.516(6)
C(7)-N(1)	1.333(3)	C(14)-C(16)	1.516(5)
C(8)-N(1)	1.462(3)	C(15)-H(15A)	0.96
C(8)-C(14)	1.526(4)	C(15)-H(15B)	0.96
C(8)-C(9)	1.535(4)	C(15)-H(15C)	0.96
C(8)-H(8)	0.98	C(16)-H(16A)	0.96
C(9)-C(10)	1.490(5)	C(16)-H(16B)	0.96
C(9)-H(9A)	0.97	C(16)-H(16C)	0.96
C(9)-H(9B)	0.97	N(1)-O(2)	1.407(3)
C(10)-C(11)	1.514(6)	O(5)-H(5O)	0.85(2)

**Bindungswinkel [°]**

C(2)-C(1)-C(6)	118.1(2)	O(2)-C(11)-C(10)	111.1(3)
C(2)-C(1)-C(7)	119.4(2)	O(2)-C(11)-H(11A)	109.4
C(6)-C(1)-C(7)	122.3(2)	C(10)-C(11)-H(11A)	109.4
C(3)-C(2)-C(1)	121.0(3)	O(2)-C(11)-H(11B)	109.4
C(3)-C(2)-H(2)	119.5	C(10)-C(11)-H(11B)	109.4
C(1)-C(2)-H(2)	119.5	H(11A)-C(11)-H(11B)	108
C(4)-C(3)-C(2)	120.4(3)	O(3)-C(12)-O(4)	122.8(3)
C(4)-C(3)-H(3)	119.8	O(3)-C(12)-C(6)	126.2(2)
C(2)-C(3)-H(3)	119.8	O(4)-C(12)-C(6)	111.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	119.5(3)	O(4)-C(13)-H(13A)	109.5
C(3)-C(4)-H(4)	120.2	O(4)-C(13)-H(13B)	109.5
C(5)-C(4)-H(4)	120.2	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(3)	O(4)-C(13)-H(13C)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	119.5	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.5	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(5)-C(6)-C(1)	119.8(2)	O(5)-C(14)-C(15)	108.5(4)
C(5)-C(6)-C(12)	120.3(2)	O(5)-C(14)-C(16)	104.9(3)
C(1)-C(6)-C(12)	119.9(2)	C(15)-C(14)-C(16)	110.9(4)
O(1)-C(7)-N(1)	122.1(2)	O(5)-C(14)-C(8)	108.6(3)
O(1)-C(7)-C(1)	120.9(2)	C(15)-C(14)-C(8)	113.4(3)
N(1)-C(7)-C(1)	117.0(2)	C(16)-C(14)-C(8)	110.1(3)
N(1)-C(8)-C(14)	112.5(2)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.5
N(1)-C(8)-C(9)	107.4(2)	C(14)-C(15)-H(15B)	109.5
C(14)-C(8)-C(9)	114.3(2)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
N(1)-C(8)-H(8)	107.4	C(14)-C(15)-H(15C)	109.5
C(14)-C(8)-H(8)	107.4	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
C(9)-C(8)-H(8)	107.4	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(10)-C(9)-C(8)	110.1(3)	C(14)-C(16)-H(16A)	109.5
C(10)-C(9)-H(9A)	109.6	C(14)-C(16)-H(16B)	109.5
C(8)-C(9)-H(9A)	109.6	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(10)-C(9)-H(9B)	109.6	C(14)-C(16)-H(16C)	109.5
C(8)-C(9)-H(9B)	109.6	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.2	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(9)-C(10)-C(11)	110.4(3)	C(7)-N(1)-O(2)	118.4(2)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.6	C(7)-N(1)-C(8)	126.8(2)
C(11)-C(10)-H(10A)	109.6	O(2)-N(1)-C(8)	114.54(19)
C(9)-C(10)-H(10B)	109.6	N(1)-O(2)-C(11)	109.4(2)
C(11)-C(10)-H(10B)	109.6	C(12)-O(4)-C(13)	116.5(2)
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.1	C(14)-O(5)-H(5O)	100(4)

**7.6.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2$ ]**

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	53(1)	52(1)	47(1)	4(1)	7(1)	1(1)
C(2)	64(2)	71(2)	68(2)	-3(2)	7(1)	-12(2)
C(3)	53(1)	100(2)	78(2)	1(2)	19(1)	-7(2)
C(4)	54(1)	96(2)	59(1)	1(2)	20(1)	5(2)
C(5)	58(1)	69(2)	45(1)	-3(1)	13(1)	1(1)
C(6)	48(1)	53(1)	41(1)	4(1)	7(1)	3(1)
C(7)	65(1)	45(1)	49(1)	-3(1)	5(1)	2(1)
C(8)	76(2)	45(1)	52(1)	-3(1)	12(1)	2(1)
C(9)	92(2)	82(2)	55(1)	-16(2)	3(1)	-8(2)
C(10)	76(2)	84(2)	73(2)	-9(2)	-6(2)	-10(2)
C(11)	73(2)	66(2)	68(2)	7(1)	-5(1)	5(2)
C(12)	51(1)	65(2)	48(1)	-7(1)	10(1)	3(1)
C(13)	59(2)	186(5)	150(4)	-96(4)	30(2)	-33(3)
C(14)	72(2)	85(2)	60(2)	-12(2)	17(1)	0(2)
C(15)	110(3)	94(3)	114(3)	-23(3)	46(2)	-42(3)
C(16)	94(2)	119(3)	86(2)	-22(2)	33(2)	4(2)
N(1)	66(1)	44(1)	46(1)	1(1)	8(1)	7(1)
O(1)	116(2)	67(1)	57(1)	9(1)	16(1)	34(1)
O(2)	71(1)	40(1)	59(1)	4(1)	5(1)	6(1)
O(3)	57(1)	132(2)	73(1)	-37(2)	24(1)	-9(1)

O(4)	51(1)	152(3)	111(2)	-77(2)	22(1)	-20(1)
O(5)	70(1)	183(3)	72(1)	-17(2)	4(1)	21(2)

### 7.6.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2)	-1967	181	2087	83
H(3)	-3376	1278	3492	92
H(4)	-2152	2806	5224	82
H(5)	502	3216	5575	69
H(8)	1763	-844	-186	71
H(9A)	578	969	-2470	95
H(9B)	513	-561	-2577	95
H(10A)	-1394	-580	-1193	99
H(10B)	-1998	189	-2699	99
H(11A)	-1883	2102	-1564	88
H(11B)	-2237	1214	-306	88
H(13A)	5005	3834	4931	157
H(13B)	5421	2587	5936	157
H(13C)	5045	3907	6631	157
H(15A)	2892	2522	114	123
H(15B)	2554	2316	-1617	123
H(15C)	4302	2386	-636	123
H(16A)	3200	54	-2570	117
H(16B)	4006	-981	-1368	117
H(16C)	4925	287	-1589	117
H(5O)	3960(60)	820(50)	1540(50)	124(18)

### 7.6.5 Torsionswinkel [°]

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.0(4)	C(1)-C(6)-C(12)-O(4)	-171.0(3)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	177.8(3)	N(1)-C(8)-C(14)-O(5)	64.9(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.6(5)	C(9)-C(8)-C(14)-O(5)	-172.2(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.5(5)	N(1)-C(8)-C(14)-C(15)	-55.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.2(5)	C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	67.0(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.8(4)	N(1)-C(8)-C(14)-C(16)	179.2(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(12)	179.0(3)	C(9)-C(8)-C(14)-C(16)	-57.9(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.3(4)	O(1)-C(7)-N(1)-O(2)	177.7(3)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-177.0(2)	C(1)-C(7)-N(1)-O(2)	-1.4(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(12)	179.9(3)	O(1)-C(7)-N(1)-C(8)	3.1(4)
C(7)-C(1)-C(6)-C(12)	3.2(4)	C(1)-C(7)-N(1)-C(8)	-175.9(2)
C(2)-C(1)-C(7)-O(1)	-94.8(3)	C(14)-C(8)-N(1)-C(7)	-94.9(3)
C(6)-C(1)-C(7)-O(1)	81.9(4)	C(9)-C(8)-N(1)-C(7)	138.5(3)
C(2)-C(1)-C(7)-N(1)	84.3(3)	C(14)-C(8)-N(1)-O(2)	90.4(3)
C(6)-C(1)-C(7)-N(1)	-99.1(3)	C(9)-C(8)-N(1)-O(2)	-36.2(3)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-29.4(4)	C(7)-N(1)-O(2)-C(11)	-103.3(3)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	-154.9(3)	C(8)-N(1)-O(2)-C(11)	71.9(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	63.5(4)	C(10)-C(11)-O(2)-N(1)	-33.0(3)
C(9)-C(10)-C(11)-O(2)	-30.3(4)	O(3)-C(12)-O(4)-C(13)	-0.6(6)
C(5)-C(6)-C(12)-O(3)	-171.2(3)	C(6)-C(12)-O(4)-C(13)	179.1(4)
C(1)-C(6)-C(12)-O(3)	8.7(5)		
C(5)-C(6)-C(12)-O(4)	9.1(4)		

### 7.6.6 Wasserstoff-Brücken-Bindungen D-H...A [ $\text{\AA}$ und °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O 5 - H 5O ...O 3	0.85(2)	2.26(2)	3.105(4)	168(5)

## 7.7 Daten der Röntgenstrukturanalyse von 258

Identification code	6189
Summenformel	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Molgewicht	293.24
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Gittertyp, Raumgruppe	monoklin, P2(1)/n
Gitterkonstanten	a = 13.0763(9) Å    α = 90°. b = 5.8457(4) Å    β = 108.6260(10)°. c = 17.1404(11) Å    γ = 90°.
Zellvolumen	1241.59(14) Å <sup>3</sup>
Z	4
Dichte	1.569 Mg/m <sup>3</sup>
Linearer Absorptionskoeffizient	0.128 mm <sup>-1</sup>
F(000)	608
Kristallgröße	0.40 x 0.20 x 0.04 mm <sup>3</sup>
Messbereich	2.36 to 29.57°.
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -8 ≤ k ≤ 8, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	25539
Independent reflections	3470 [R(int) = 0.0342]
Completeness to theta = 29.57°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9949 and 0.9504
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3470 / 239 / 245
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.032
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0420, wR2 = 0.1098
R indices (all data)	R1 = 0.0538, wR2 = 0.1194
Largest diff. peak and hole	0.516 and -0.217 e.Å <sup>-3</sup>

### 7.7.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
C(1)	-3792(1)	6531(2)	869(1)	18(1)
C(2)	-3653(1)	4552(2)	1335(1)	18(1)
N(1)	-4602(1)	3413(2)	1446(1)	21(1)
O(1)	-5495(1)	4151(2)	1059(1)	25(1)
O(2)	-4444(1)	1765(2)	1910(1)	30(1)
C(3)	-2662(1)	3489(2)	1671(1)	19(1)
C(4)	-1795(1)	4488(2)	1510(1)	19(1)
N(2)	-740(1)	3336(2)	1812(1)	22(1)
O(3)	-683(1)	1552(2)	2201(1)	32(1)
O(4)	17(1)	4191(2)	1645(1)	30(1)
C(5)	-1877(1)	6477(2)	1051(1)	19(1)
O(5)	-3858(1)	10872(1)	183(1)	23(1)
C(6)	-2888(1)	7496(2)	727(1)	18(1)
C(7)	-3073(1)	9674(2)	237(1)	19(1)
N(3)	-2284(1)	10427(2)	-66(1)	26(1)
O(6)	-1528(2)	8898(6)	-229(2)	33(1)
C(8)	-1381(2)	9983(5)	-954(2)	38(1)
C(9)	-2432(3)	9717(5)	-1666(2)	45(1)
C(10)	-3178(2)	11483(5)	-1464(1)	29(1)
C(11)	-2459(5)	12409(7)	-637(3)	22(1)
C(12)	-1348(5)	12518(9)	-758(5)	35(1)
O(6A)	-1813(3)	8436(8)	-420(3)	25(1)
C(8A)	-1833(3)	9137(7)	-1250(2)	24(1)
C(9A)	-980(3)	10989(6)	-1143(2)	28(1)
C(10A)	-1465(8)	12945(15)	-776(8)	34(2)
C(11A)	-2565(7)	12019(11)	-786(4)	31(2)
C(12A)	-2878(3)	10462(9)	-1543(2)	31(1)

## 7.7.2 Bindungslängen und Bindungswinkel

### Bindungslängen [Å]

C(1)-C(2)	1.3844(16)	N(3)-C(11)	1.486(4)
C(1)-C(6)	1.4001(15)	N(3)-C(11A)	1.495(6)
C(2)-C(3)	1.3851(16)	N(3)-O(6A)	1.530(5)
C(2)-N(1)	1.4739(14)	O(6)-C(8)	1.463(3)
N(1)-O(1)	1.2219(13)	C(8)-C(12)	1.517(6)
N(1)-O(2)	1.2240(13)	C(8)-C(9)	1.527(4)
C(3)-C(4)	1.3799(16)	C(9)-C(10)	1.535(4)
C(4)-C(5)	1.3882(16)	C(10)-C(11)	1.529(5)
C(4)-N(2)	1.4723(14)	C(11)-C(12)	1.533(6)
N(2)-O(4)	1.2213(13)	O(6A)-C(8A)	1.474(5)
N(2)-O(3)	1.2268(14)	C(8A)-C(12A)	1.510(5)
C(5)-C(6)	1.3939(16)	C(8A)-C(9A)	1.522(5)
O(5)-C(7)	1.2221(13)	C(9A)-C(10A)	1.537(8)
C(6)-C(7)	1.5008(15)	C(10A)-C(11A)	1.531(9)
C(7)-N(3)	1.3680(15)	C(11A)-C(12A)	1.529(8)
N(3)-O(6)	1.424(3)		

### Bindungswinkel [°]

C(2)-C(1)-C(6)	118.32(10)	C(11)-N(3)-C(11A)	13.0(4)
C(1)-C(2)-C(3)	123.23(10)	C(7)-N(3)-O(6A)	110.7(2)
C(1)-C(2)-N(1)	119.38(10)	O(6)-N(3)-O(6A)	18.70(19)
C(3)-C(2)-N(1)	117.29(10)	C(11)-N(3)-O(6A)	109.2(3)
O(1)-N(1)-O(2)	124.38(10)	C(11A)-N(3)-O(6A)	99.8(3)
O(1)-N(1)-C(2)	117.95(10)	N(3)-O(6)-C(8)	100.5(2)
O(2)-N(1)-C(2)	117.66(10)	O(6)-C(8)-C(12)	103.7(3)
C(4)-C(3)-C(2)	116.52(10)	O(6)-C(8)-C(9)	107.8(3)
C(3)-C(4)-C(5)	123.21(10)	C(12)-C(8)-C(9)	103.4(3)
C(3)-C(4)-N(2)	118.27(10)	C(8)-C(9)-C(10)	103.1(2)
C(5)-C(4)-N(2)	118.47(10)	C(11)-C(10)-C(9)	101.5(3)
O(4)-N(2)-O(3)	124.19(10)	N(3)-C(11)-C(10)	104.8(3)
O(4)-N(2)-C(4)	117.93(10)	N(3)-C(11)-C(12)	99.7(4)
O(3)-N(2)-C(4)	117.87(10)	C(10)-C(11)-C(12)	102.6(4)
C(4)-C(5)-C(6)	118.42(10)	C(8)-C(12)-C(11)	91.6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	120.29(10)	C(8A)-O(6A)-N(3)	106.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)	123.27(10)	O(6A)-C(8A)-C(12A)	101.5(3)
C(1)-C(6)-C(7)	116.42(10)	O(6A)-C(8A)-C(9A)	107.2(3)
O(5)-C(7)-N(3)	120.23(10)	C(12A)-C(8A)-C(9A)	103.0(3)
O(5)-C(7)-C(6)	120.72(10)	C(8A)-C(9A)-C(10A)	101.3(4)
N(3)-C(7)-C(6)	118.63(10)	C(11A)-C(10A)-C(9A)	103.9(5)
C(7)-N(3)-O(6)	121.76(16)	N(3)-C(11A)-C(12A)	105.0(4)
C(7)-N(3)-C(11)	121.7(2)	N(3)-C(11A)-C(10A)	103.2(7)
O(6)-N(3)-C(11)	109.3(2)	C(12A)-C(11A)-C(10A)	102.5(5)
C(7)-N(3)-C(11A)	119.8(3)	C(8A)-C(12A)-C(11A)	93.2(4)
O(6)-N(3)-C(11A)	103.4(3)		

## 7.7.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [Å<sup>2</sup>]

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	17(1)	19(1)	18(1)	-2(1)	5(1)	1(1)
C(2)	16(1)	21(1)	18(1)	-2(1)	6(1)	-2(1)
N(1)	18(1)	24(1)	20(1)	1(1)	5(1)	-1(1)
O(1)	16(1)	28(1)	30(1)	4(1)	5(1)	1(1)
O(2)	23(1)	34(1)	33(1)	14(1)	7(1)	-2(1)
C(3)	19(1)	20(1)	18(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(4)	16(1)	21(1)	18(1)	-1(1)	4(1)	3(1)
N(2)	18(1)	26(1)	22(1)	4(1)	6(1)	4(1)
O(3)	25(1)	34(1)	39(1)	17(1)	11(1)	9(1)
O(4)	19(1)	36(1)	36(1)	10(1)	12(1)	4(1)
C(5)	18(1)	21(1)	20(1)	-1(1)	6(1)	-1(1)

---

O(5)	19(1)	19(1)	30(1)	0(1)	9(1)	3(1)
C(6)	18(1)	18(1)	19(1)	-1(1)	6(1)	0(1)
C(7)	18(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	6(1)	-1(1)
N(3)	20(1)	26(1)	34(1)	9(1)	13(1)	5(1)
O(6)	24(1)	43(2)	40(2)	20(1)	21(1)	18(1)
C(8)	39(2)	43(2)	44(2)	17(1)	29(1)	16(1)
C(9)	75(2)	34(1)	31(1)	1(1)	26(2)	16(2)
C(10)	31(1)	29(1)	24(1)	-1(1)	6(1)	0(1)
C(11)	20(1)	22(1)	20(1)	5(1)	1(1)	-2(1)
C(12)	21(1)	46(3)	43(2)	18(2)	16(1)	2(2)
O(6A)	14(2)	34(2)	29(2)	13(1)	10(1)	11(1)
C(8A)	22(2)	31(2)	20(2)	5(1)	9(2)	1(2)
C(9A)	22(2)	30(2)	33(2)	2(1)	11(1)	-3(1)
C(10A)	33(4)	27(3)	49(5)	-6(3)	22(3)	0(2)
C(11A)	22(3)	27(3)	53(5)	15(3)	24(4)	6(2)
C(12A)	19(2)	41(3)	29(2)	14(2)	4(2)	-1(2)

#### 7.7.4 Wasserstoff Koordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	-4484	7217	652	22
H(3)	-2584	2142	1995	23
H(5)	-1258	7128	961	23
H(8)	-730	9427	-1084	46
H(9A)	-2726	8150	-1684	54
H(9B)	-2324	10060	-2200	54
H(10A)	-3386	12704	-1886	34
H(10B)	-3838	10756	-1414	34
H(11)	-2710	13852	-443	26
H(12A)	-1333	13504	-1223	42
H(12B)	-759	12939	-251	42
H(8A)	-1779	7846	-1618	29
H(9A1)	-897	11431	-1678	33
H(9A2)	-273	10496	-762	33
H(10C)	-1006	13296	-207	41
H(10D)	-1550	14346	-1115	41
H(11A)	-3111	13215	-785	37
H(12C)	-3520	9509	-1589	37
H(12D)	-2971	11301	-2063	37

## 8 Anhang

### 8.1 Literatur

- [1] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- [2] M. Reggelin, V. Brenig, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6851.
- [3] V. Brenig, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe Universität (Frankfurt am Main), **1998**.
- [4] M. Reggelin, V. Brenig, R. Welcker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4801.
- [5] M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* **2000**, 2, 531.
- [6] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- [7] S. M. Weinreb, A. Basha, M. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4171.
- [8] M. Braun, in *Methods of Organic Chemistry, Vol. E21b* (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- [9] A. Abiko, O. Moriya, S. A. Filla, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 869.
- [10] A. Abiko, J.-F. Liu, G.-Q. Wang, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3261.
- [11] A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley Interscience, New York, **1984**.
- [12] K. V. Gothelf, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Eds.: S. Kobayashi, K. A. Jorgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [13] R. N. Farr, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 195.
- [14] B. Janza, A. Studer, *Synthesis* **2002**, 2117.
- [15] M. Gianotti, M. Lombardo, C. Trombini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1643.
- [16] H. Oyama, T. Morita, T. Ono, T. Takada, Japan. Patent, **1989**, p. JP 01213272.
- [17] T. L. Cupps, R. H. Boutin, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3972.
- [18] M. Bouzouba, G. Leclerc, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3067.
- [19] N. Amlaiky, G. Leclerc, A. Carpy, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 517.
- [20] N. Amlaiky, G. Leclerc, *Synthesis* **1982**, 426.
- [21] M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 403.
- [22] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
- [23] M. Ito, C. Kibayashi, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9329.
- [24] M. Shindo, Y.-i. Fukuda, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 929.
- [25] J. D. White, J. D. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4950.
- [26] S. E. Denmark, C. B. W. Senanayake, G.-D. Ho, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4857.
- [27] H. G. Aurich, M. Geiger, C. Gentes, H. Köster, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 841.
- [28] É. Frank, J. Wölfling, B. Aukszi, V. König, T. R. Schneider, G. Schneider, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6843.
- [29] S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [30] P. Merino, in *Science of Synthesis, Vol. 27* (Ed.: A. Padwa), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**.

- [31] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1449.
- [32] S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1371.
- [33] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- [34] U. Chiacchio, A. Cosaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9321.
- [35] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5687.
- [36] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 346.
- [37] R. Grigg, F. Heaney, J. Markandu, S. Surendrakumar, M. Thornton-Pett, W. J. Warnock, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4007.
- [38] A. Vasella, R. Voefray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 97.
- [39] S. Mzengeza, R. A. Whitney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 606.
- [40] A. Abiko, *Chem. Lett.* **1995**, 357.
- [41] W. Oppolzer, K. Keller, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 1117.
- [42] W. Oppolzer, K. Keller, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4313.
- [43] G. V. M. Sharma, I. S. Reddy, V. G. Reddy, A. V. R. Rao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 229.
- [44] F. Mancini, M. G. Piazza, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4246.
- [45] A. Fiumana, M. Lombardo, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5623.
- [46] J. Hine, R. A. Evangelista, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1649.
- [47] T. Hirn, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **1999**.
- [48] W. D. Lubell, T. F. Jamison, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3511.
- [49] W. D. Lubell, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 236.
- [50] J. Streith, A. Defoin, *Synthesis* **1994**, 1107.
- [51] D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120.
- [52] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883.
- [53] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586.
- [54] G. W. Cannon, R. C. Ellis, J. R. Leal, in *Organic Syntheses Coll. Vol.*, Vol. 31 (Ed.: R. S. Schreiber), Organic Syntheses Inc., **1951**, p. 74.
- [55] M. Julia, S. Julia, R. Guégan, *Bull. Soc. Chim. France* **1960**, 1072.
- [56] E. N. Jacobsen, in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, p. 159.
- [57] K. Muniz-Fernandez, C. Bolm, in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, p. 271.
- [58] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4378.
- [59] T. Fukuda, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 197.
- [60] T. Linker, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2150.
- [61] M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979.
- [62] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806.
- [63] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224.
- [64] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2328.
- [65] Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3099.



- [66] D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis* **1974**, 633.
- [67] P. Wiedenau, B. Monse, S. Blechert, *Tetrahedron* **1995**, 51, 1167.
- [68] F. A. Carey, H. S. Tremper, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 758.
- [69] W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609.
- [70] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574.
- [71] D. O. Jang, J. Kim, D. H. Cho, C.-M. Chung, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1073.
- [72] J.-L. Giner, C. Margot, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 369.
- [73] N. C. Barua, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1986**, 891.
- [74] B. K. Sarmah, N. C. Barua, *Tetrahedron* **1993**, 49, 2253.
- [75] G. Büchi, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 241.
- [76] L. R. Rodriguez-Avial Franke, H. Wolf, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3491.
- [77] A. Monsees, S. Laschat, S. Kotila, T. Fox, E.-U. Würthwein, *Liebigs Ann. /Receuil* **1997**, 533.
- [78] G. Kresze, G. Schulz, *Tetrahedron* **1961**, 17, 7.
- [79] G. Just, L. Cutrone, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 867.
- [80] P. F. Vogt, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1317.
- [81] V. Gouverneur, S. J. McCarthy, C. Mineur, D. Belotti, G. Dive, L. Ghosez, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10537.
- [82] Y.-C. Wang, T.-M. Lu, S. Elango, C.-K. Lin, C.-T. Tsai, T.-H. Yan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 691.
- [83] G. W. Kirby, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6173.
- [84] A. Miller, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1043.
- [85] D. Zhang, C. Süling, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 885.
- [86] A. R. Ritter, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4602.
- [87] Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031.
- [88] Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4128.
- [89] N. A. Le Bel, E. G. Banucci, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2440.
- [90] J. R. Hwu, J. A. Robl, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 704.
- [91] J. R. Hwu, J. A. Robl, US Patent, **1989**, p. US 4855437.
- [92] L. Crombie, L. J. Rainbow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 673.
- [93] L. Crombie, R. D. Wyvill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1971.
- [94] L. Crombie, R. D. Wyvill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1983.
- [95] N. A. Le Bel, M. E. Post, J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3759.
- [96] E. L. Clennan, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5787.
- [97] Y. Morimoto, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10631.
- [98] Q. Cheng, W. Zhang, Y. Tagami, T. Oritani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 452.
- [99] J. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 271, 127.
- [100] F. M. Cordero, A. Brandi, F. De Sarlo, G. Viti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1047.
- [101] R. V. Hoffman, N. K. Nayyar, W. Chen, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2355.
- [102] K.-H. Baringhaus, H. Matter, M. Kurz, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5031.

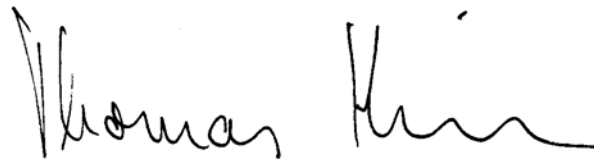
- 
- [103] C. Palomo, A. González, J. M. García, C. Landa, M. Oiarbide, S. Rodríguez, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1998**, 37, 180.
- [104] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65.
- [105] D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1.
- [106] R. W. Hoffmann, G. Dahmann, M. W. Andersen, *Synthesis* **1994**, 629.
- [107] W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2767.
- [108] D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.
- [109] H. C. Brown, E. J. Mead, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6209.
- [110] A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.
- [111] I. Hoppe, H. Hoffmann, I. Gärtner, T. Krettek, D. Hoppe, *Synthesis* **1991**, 1157.
- [112] V. J. Davisson, A. B. Woodside, T. R. Neal, K. E. Stremler, M. Muehlbacher, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4768.
- [113] B. Badet, M. Julia, J. M. Mallet, C. Schmitz, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2913.
- [114] W. S. Johnson, R. Owyang, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5593.
- [115] E. J. Corey, H. Cheng, C. H. Baker, S. P. Matsuda, D. Li, X. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1277.
- [116] D. Becker, N. Haddad, *Tetrahedron* **1993**, 49, 947.
- [117] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.
- [118] R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899.
- [119] G. W. Kirby, J. G. Sweeny, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 704.
- [120] H.-S. Dang, A. G. Davies, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1991**, 721.

Thomas Hirn  
Heinrich-Fuhr-Str. 17  
64287 Darmstadt

07.05.2007

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Thomas Hirn', with a stylized, flowing script.


(Thomas Hirn)

Thomas Hirn  
Heinrich-Fuhr-Str. 17  
64287 Darmstadt

07.05.2007

### Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.



(Thomas Hirn)

## Lebenslauf

Thomas Hirn  
Heinrich-Fuhr-Str.17  
64287 Darmstadt

Geburtsdatum: 20.10 1969  
Geburtsort: Wiesloch  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Verheiratet, zwei Kinder (acht und zwei Jahre)

Schuljahr 76/77-79/80 Schillerschule Wiesloch  
Schuljahr 80/81-88/89 Gymnasium Wiesloch  
Abitur 1989

06/89-09/90 Zivildienst  
1990/91 Exkursionen in verschiedene Berufsfelder

WS 91/92-SS 94 Studium der Chemie an der Universität Kaiserslautern  
Vordiplom SS 94

WS 94/95-SS 99 Studium der Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit Abschluß Diplom (Note: gut)

11/98-09/99 Diplomarbeit (Note: sehr gut)

10/99-09/00 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Mainz

10/00-09/05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt

seit 07/04 Erziehungszeit



(Thomas Hirn)

